

20.447

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE BIOLOGÍA



* 5 3 0 9 6 0 8 2 6 0 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

UTILIZACIÓN DE LA ALFA FETOPROTEÍNA (A.F.P) EN PROCESOS TUMORALES DE DIVERSA ETIOLOGÍA Y OTRAS PATOLOGÍAS HEPÁTICAS

Tesis doctoral presentada por Doña Diana Carrascosa Sáez
para optar al grado de doctor en Biología.

Diana Carrascosa

Dirigida por la Dra. Angela Casado Moragón
Colaborador Científico del Centro de Investigaciones Biológicas
(C.S.I.C) de Madrid.

V^o B^o

Angela Casado

Madrid, Febrero de 1996



ARCHIVO



Centro de
Investigaciones
Biológicas

C/ Velazquez, 144. 28006. Madrid (España)
Tels. 34 1 - 561 18 00. Fax 34 1 - 562 75 18

Doña ANGELA CASADO MORAGON, Colaborador Científico del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC

INFORMA: Que la Tesis Doctoral titulada "Utilización de Alfa Fetoproteína (AFP) como marcador de procesos tumorales y otras patologías hepáticas" ha sido realizada por Doña DIANA CARRASCOSA SAEZ en el Departamento de Fisiopatología y Genética Molecular Humana del Centro de Investigaciones Biológicas bajo mi directa supervisión y dirección.

Considero que la citada Tesis es apta para ser presentada y defendida, ya que reúne los criterios de originalidad y calidad exigibles para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo el presente informe en Madrid, a veinticinco de Enero de mil novecientos noventa y seis.

Fdo: Dra. Angela Casado
DNI: 5061253

*A mis Padres,
que me dieron, enseñaron y ofrecieron la vida.*

*A Carlos, mi marido,
que me entregó la suya, dándole sentido a la mía.*

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Fisiopatología y Genética Molecular Humana del Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Las muestras de sangre analizadas han sido facilitadas por las siguientes Instituciones:

- ♦ Servicio de Hematología Oncológica del Hospital 12 de Octubre de Madrid.
- ♦ Servicio de Oncología del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.
- ♦ Unidad de Radiocirugía y Radioterapia del Sanatorio San Francisco de Asís de Madrid.
- ♦ Departamento de Hematología del Hospital de la Cruz Roja de Madrid.
- ♦ Departamento de Hematología del Hospital San Camilo de Madrid.
- ♦ Centro de Vacunación de la Hepatitis B. Servicio Regional de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid.
- ♦ Laboratorio Regional de Salud Pública. Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid.
- ♦ Centro de Prevención del Alcoholismo. Área de Salud Pública. Ayuntamiento de Madrid.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Angela Casado, directora de esta tesis doctoral y ejemplo permanente de profesionalidad, entrega y sencillez. Con ella aprendí en el terreno profesional todo lo que sé a nivel técnico, humano y ético.

Mi agradecimiento también a M^a Encarnación López-Fernández, compañera inseparable durante todo el trabajo en el Centro de Investigaciones Biológicas, por estar en todo momento a mi lado y brindarme su apoyo y gran experiencia. Asimismo, quiero agradecer a la Dra. Rosario de la Torre su compañerismo y amistad mostrada en todo momento durante mi estancia en el Centro.

Quiero agradecer igualmente a la Dra. Ana M^a Sendino, tutora de esta Tesis Doctoral, su asesoramiento y útiles consejos.

También quiero agradecer a todo el personal del Centro de Vacunación de Hepatitis B, la ayuda prestada de forma desinteresada, y en particular, a la Dra. Vega Ramírez del Laboratorio Regional de Salud de la CAM, además, por la enorme calidad humana demostrada. De la misma forma, quiero expresar mi agradecimiento a los Dres. Manuel Santos y David Ortiz de Urbina del Servicio de Radiocirugía y Radiodiagnóstico del Hospital San Francisco de Asís de Madrid; al Servicio de Hematología Oncológica del Hospital 12 de Octubre de Madrid; y al Servicio de Hematología del Hospital San Camilo de Madrid. A todos ellos, gracias por su colaboración en la recogida de muestras.

Mi agradecimiento también al Dr. Ignacio Chacon del Servicio de Oncología del Hospital Virgen de la Salud de Toledo, no solo por la ayuda prestada en la consecución de gran parte de la muestra oncológica, sino también, por enseñarme conceptos básicos de la clínica oncológica.

Asimismo, quiero expresar mi agradecimiento más sincero a todo el Centro de Prevención del Alcoholismo del Ayuntamiento de Madrid, y en particular, al Dr. Antonio Jimenez Fraile, director del Centro, por su gran entusiasmo, entrega y colaboración voluntaria, ejemplo de profesionalidad y eficacia en la ayuda diaria al enfermo alcohólico.

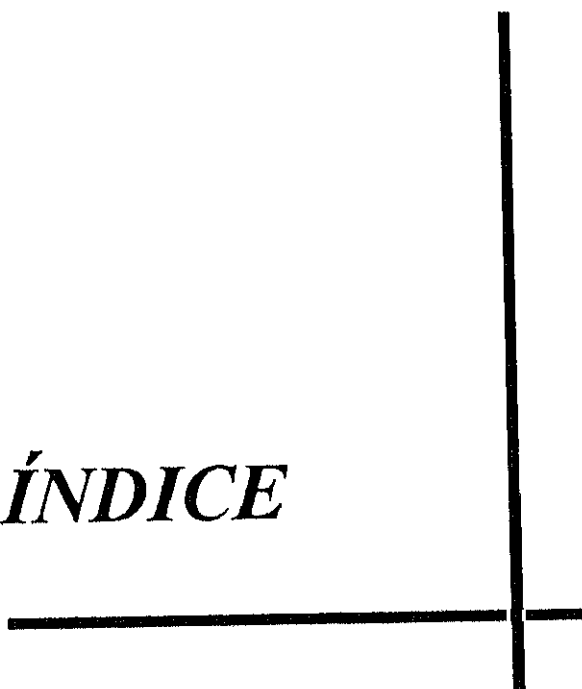
Quiero dar las gracias a mi amiga la Dra. Eva Estirado del Servicio de Medicina Interna de la Clínica Puerta de Hierro de Madrid, por la revisión médica realizada y por sus cariñosas y valiosas correcciones.

Gracias también a M^a Carmen y Olvido Partearroyo por su contribución técnica, y a mis compañeros de Centro de Investigaciones Biológicas, por su apoyo y solidaridad.

Finalmente, mi agradecimiento más sincero a mi hermano, por su voluntaria colaboración en el procesamiento informático; a mi padre, por su gran meticulosidad en la corrección ortográfica; y a mi madre, por su valiosa ayuda en la transcripción bibliográfica.

A todos ellos, gracias de todo corazón, sin su ayuda no hubiera sido nunca posible la realización de esta Tesis Doctoral.

ÍNDICE

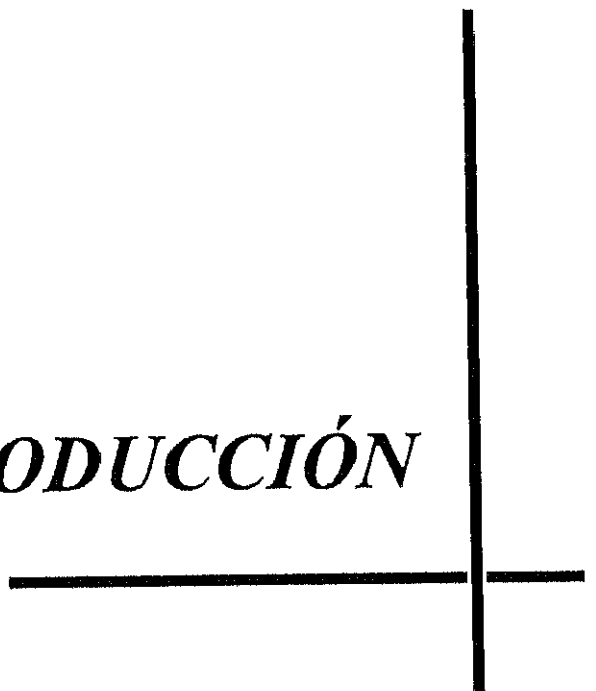


| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| I. MARCADORES TUMORALES | 2 |
| I.1. CONCEPTO DE MARCADOR TUMORAL. CLASIFICACIÓN | 2 |
| I.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CONCENTRACIÓN DE UN MARCADOR TUMORAL HUMORAL | 4 |
| I.3. APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS MARCADORES TUMORALES HUMORALES | 6 |
| II. ALFA FETOPROTEÍNA (A.F.P) | 10 |
| II.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS, ESTRUCTURA Y SÍNTESIS DE LA ALFA FETOPROTEÍNA (AFP) | 10 |
| II.2. EVOLUCIÓN DE ALFA FETOPROTEÍNA (AFP) Y ALBÚMINA | 17 |
| II.3. PAPEL FISIOLÓGICO DE LA AFP humana | 23 |
| II.4. MICROHETEROGENEIDAD DE AFP | 25 |
| II.5. UTILIDAD CLÍNICA DE LA AFP humana | 29 |
| JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS | 37 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 41 |
| I. PATOLOGÍAS DE LAS POBLACIONES ANALIZADAS | 42 |
| I.1. PROCESOS ONCOLÓGICOS | 42 |
| 1.1. CÁNCER DE PULMÓN | 42 |
| 1.2. LINFOMAS | 45 |
| 1.3. MIELOMAS | 48 |
| 1.4. CÁNCER DE DIGESTIVO | 49 |
| 1.4.a) Cáncer de estómago | 49 |
| 1.4.b) Cáncer de páncreas | 51 |
| 1.4.c) Cáncer colorrectal | 52 |
| 1.5. CÁNCER DE MAMA | 54 |
| 1.6. GLIOMAS | 57 |
| 1.7. CÁNCER UROLÓGICO | 58 |
| 1.7.a) Cáncer de riñón | 58 |
| 1.7.b) Cáncer de vejiga urinaria | 59 |
| 1.8. CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO | 60 |
| 1.8.a) Cáncer de testículo | 60 |
| 1.8.b) Cáncer de próstata | 62 |
| 1.9. TUMORES MALIGNOS DEL APARATO GENITAL FEMENINO | 64 |
| 1.9.a) Cáncer de ovario | 64 |
| 1.9.b) Cáncer de endometrio | 66 |
| 1.9.c) Cáncer de vagina | 67 |
| 1.10. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO | 68 |
| 1.11. OTRAS NEOPLASIAS | 70 |

| | |
|---|-----|
| I.2. PROCESOS TUMORALES BENIGNOS | 71 |
| 2.1. MIOMA UTERINO | 71 |
| 2.2. ADENOMA DE PRÓSTATA | 72 |
| I.3. VIRUS DE LA HEPATITIS B | 73 |
| I.4. PROCESOS HEPATOTÓXICOS DE ORIGEN ETÍLICO | 75 |
| 4.1. HÍGADO GRASO | 75 |
| 4.2. HEPATITIS ALCOHÓLICA | 76 |
| 4.3. CIRROSIS ALCOHÓLICA | 76 |
| II. MUESTRA ANALIZADA | 78 |
| II.1. POBLACIÓN DE PACIENTES ONCOLÓGICOS | 79 |
| 1.1. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE PULMÓN | 79 |
| 1.2. PACIENTES AFECTOS DE LINFOMAS | 80 |
| 1.3. PACIENTES AFECTOS DE MIELOMAS | 80 |
| 1.4. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE DIGESTIVO | 81 |
| 1.5. PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA | 82 |
| 1.6. PACIENTES AFECTOS DE GLIOMAS | 83 |
| 1.7. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER UROLÓGICO | 84 |
| 1.8. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO | 85 |
| 1.9. PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DEL APARATO GENITAL FEMENINO | 85 |
| 1.10. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO | 87 |
| 1.11. PACIENTES AFECTOS DE OTROS "TUMORES MALIGNOS" | 87 |
| II.2. POBLACIÓN DE PROCESOS TUMORALES BENIGNOS | 88 |
| II.3. POBLACIÓN DE PORTADORES CRÓNICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B | 89 |
| II.4. POBLACIÓN DE INDIVIDUOS ALCOHÓLICOS | 90 |
| III. MÉTODO ANALÍTICO EMPLEADO | 92 |
| III.1. PRINCIPIO DEL MÉTODO Y DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO | 92 |
| III.2. CARACTERÍSTICAS DEL TEST Y REACTIVOS UTILIZADOS | 93 |
| III.3. PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO. OBTENCIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN | 95 |
| III.4. MÉTODO ESTADÍSTICO | 98 |
| RESULTADOS | 99 |
| I. POBLACIÓN DE PACIENTES ONCOLÓGICOS | 100 |
| 1.1. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE PULMÓN | 100 |
| 1.2. PACIENTES AFECTOS DE LINFOMAS | 103 |
| 1.3. PACIENTES AFECTOS DE MIELOMAS | 105 |

| | |
|--|------------|
| I.4. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE DIGESTIVO | 106 |
| I.5. PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA | 110 |
| I.6. PACIENTES AFECTOS DE GLIOMAS | 115 |
| I.7. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER UROLÓGICO | 117 |
| I.8. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO | 117 |
| I.9. PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DEL APARATO GENITAL FEMENINO | 120 |
| I.10. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO | 126 |
| I.11. PACIENTES AFECTOS DE "OTROS TUMORES MALIGNOS" | 126 |
| II. POBLACIÓN DE PROCESOS TUMORALES BENIGNOS | 127 |
| II.1. PACIENTES AFECTAS DE MIOMAS | 127 |
| II.2. PACIENTES AFECTOS DE ADENOMA DE PRÓSTATA | 127 |
| III. POBLACIÓN DE PORTADORES CRÓNICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B | 128 |
| IV. POBLACIÓN DE INDIVIDUOS ALCOHÓLICOS | 130 |
| <i>DISCUSIÓN</i> | 136 |
| I. POBLACIÓN DE PACIENTES ONCOLÓGICOS | 137 |
| I.1. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE PULMÓN | 137 |
| I.2. PACIENTES AFECTOS DE LINFOMAS | 138 |
| I.3. PACIENTES AFECTOS DE MIELOMAS | 139 |
| I.4. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE DIGESTIVO | 140 |
| I.5. PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA | 142 |
| I.6. PACIENTES AFECTOS DE GLIOMAS | 145 |
| I.7. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER UROLÓGICO | 145 |
| I.8. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO | 146 |
| I.9. PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DEL APARATO GENITAL FEMENINO | 148 |
| I.10. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO | 150 |
| I.11. PACIENTES AFECTOS DE OTROS "TUMORES MALIGNOS" | 150 |
| II. POBLACIÓN DE PROCESOS TUMORALES BENIGNOS | 151 |
| III. POBLACIÓN DE PORTADORES CRÓNICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B | 152 |
| IV. POBLACIÓN DE INDIVIDUOS ALCOHÓLICOS | 154 |
| <i>CONCLUSIONES</i> | 157 |
| <i>BIBLIOGRAFÍA</i> | 161 |

INTRODUCCIÓN



I. MARCADORES TUMORALES

I. 1. CONCEPTO DE MARCADOR TUMORAL. CLASIFICACIÓN

Clásicamente, el término "marcador tumoral" se definía como toda macromolécula detectable en sangre y producida selectivamente por las células tumorales en cantidades suficientes que permitiera su dosificación mediante métodos bioquímicos (1).

En la actualidad, bajo la definición de marcador tumoral se puede incluir a cualquier sustancia biológica localizada en los fluidos orgánicos o en los tejidos susceptibles de detección, que permita el diagnóstico del cáncer, a ser posible de forma cuantitativa, mediante métodos bioquímicos, inmunológicos y por técnicas moleculares y/o genéticas. Idealmente, tal diagnóstico debería ser posible cuando el tumor fuese aún lo suficientemente pequeño como para ser susceptible de eliminación mediante tratamiento (2).

Desgraciadamente, no existen los marcadores tumorales en sentido estricto, es decir, marcadores con una especificidad cercana al 100% (no demostrables en afecciones benignas o en personas sanas) y una sensibilidad del 100% (siempre presentes en los estadios más precoces del crecimiento tumoral).

Inicialmente, los marcadores tumorales se **clasificaban** según la relación existente entre estas sustancias y ciertos estados embrionarios o fisiológicos del organismo adulto, por lo que fueron integrados en los siguientes grupos (3):

1. **Antígenos fetales** (Sustancias que en condiciones normales sólo sintetiza el feto).
2. **Antígenos placentarios** (En ausencia de patología, son producidos por la placenta).
3. **Hormonas.**
4. **Constituyentes celulares normales.**

No obstante, con esta clasificación no se abarca a la totalidad de los marcadores tumorales hoy existentes, por lo que autores como: R.Ziegenbein, A.M.Ballesta y J.Heise (4,5,6) han propuesto diferentes clasificaciones en torno a estas sustancias, siendo un criterio útil para su clasificación el tipo de muestra clínica en la que se determinan. Según este criterio, se pueden agrupar todas ellas en dos grandes grupos:

A) **MARCADORES TUMORALES CELULARES:** Cuando pueden determinarse histológicamente en el tejido del tumor (por ejemplo, receptores hormonales del cáncer de mama, marcadores citogenéticos o cromosómicos, marcadores genéticos: oncogenes...etc).

Sin embargo, los más difundidos y aplicados en la clínica oncológica son:

B) MARCADORES TUMORALES HUMORALES: Cuando pueden determinarse en un líquido corporal. A su vez, los marcadores tumorales humorales se pueden clasificar en:

B) 1. MARCADORES PRODUCIDOS POR EL TUMOR: Son moléculas producidas por las propias células del tumor, y en ellas se incluyen:

- **Antígenos asociados al tumor:** Son producidos por el tumor mismo y secretados al suero. Entre ellos figuran: 1. *Antígenos oncofetales:* Producidos por las propias células neoplásicas que usualmente derivan de tejidos, en los cuales estos antígenos se expresan normalmente durante el desarrollo fetal. Destacan: *Alfa fetoproteína (AFP)* y *Antígeno carcinoembrionario (CEA)*. 2. *Antígenos tumorales definidos por hibridoma.* Destacan: *Antígeno carbohidrato 15.3 (CA15.3)*, *antígeno carbohidrato 19.9 (CA19.9)*, *antígeno carbohidrato 125 (CA125)*...etc.
- **Proteínas específicas:** Tales como *Antígeno específico prostático*, *inmunoglobulinas*, *lactalbúmina*...etc.
- **Hormonas:** *Godanotrofina coriónica (BHCG)*, *hormona antidiurética (ADH)*, *parathormona (PTH)*, *calcitonina*...etc.
- **Enzimas:** *Fosfatasa ácida prostática (PAP)*, *enolasa específica neuronal (NSE)*....etc.

B) 2. MARCADORES INDUCIDOS POR EL TUMOR: Moléculas producidas por el organismo del huésped, en respuesta al desarrollo del tumor. Se trata de elementos normalmente presentes en la circulación y cuya concentración sérica se incrementa notablemente en procesos neoplásicos, destacan: *Ferritina*, *proteínas de fase aguda*, *fosfo-hexosa isomerasa*....etc.

I. 2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CONCENTRACIÓN DE UN MARCADOR TUMORAL HUMORAL

Para realizar una correcta interpretación de los resultados obtenidos, es necesario conocer toda una serie de factores que van a influir en la concentración de un determinado marcador tumoral, y que pueden alterar la eficacia en su utilización. Entre estos factores se incluyen (7):

❶ **Número de células productoras:** En principio, un marcador tumoral es producido por las células neoplásicas, luego a mayor número de células productoras, mayor será la síntesis del marcador y, por lo tanto, mayor su concentración.

❷ **Metabolismo del marcador:** Es necesario, asimismo, conocer las vías metabólicas del marcador, puesto que alteraciones de estas vías pueden ser la causa de falsas elevaciones del mismo, como es el caso del antígeno SCC (antígeno del carcinoma de células escamosas) que al eliminarse por vía urinaria se eleva notablemente en el suero de pacientes con insuficiencia renal.

❸ **Vida media:** Se conoce como vida media de una sustancia, el espacio de tiempo necesario para que su concentración en el organismo disminuya a la mitad. En el caso de los marcadores tumorales varía notablemente de unos a otros, desde horas como la β -HCG, a unos días como la α -fetoproteína (AFP). Conocer este dato (vida media), es de gran importancia para valorar la respuesta al tratamiento, ya que niveles elevados de un marcador indicarían resistencia tumoral sólo si, pasada la vida media, continuase mostrando valores elevados.

❹ **Lisis celular:** Al inicio de la quimioterapia, como consecuencia de la lisis celular, se produce una elevación brusca en la concentración del marcador, para luego retornar posteriormente al valor normal. Este fenómeno se debe a que en el inicio de la terapia se produce una liberación transitoria de los marcadores hacia el torrente circulatorio (8).

⑥ **Efecto producido por un tratamiento:** Sundaram y col. (9) demostraron que la administración de analgésicos y otros medicamentos usados en el tratamiento de enfermedades relativamente comunes, tales como: hipertensión, diabetes mellitus, epilepsia, asma, alergias y enfermedades cardíacas, han de ser tenidos en cuenta, por ser la causa de falsos descensos en los niveles de AFP, lo que daría lugar a una interpretación errónea del estadio tumoral.

⑥ **Dependencia de la metodología empleada:** Con un kit de diferentes casas comerciales se obtienen valores totalmente distintos en una misma muestra de suero, incluso utilizando el mismo principio metodológico (10). Esto puede deberse al empleo de anticuerpos que estén dirigidos contra diferentes epítopes de la misma molécula.

⑦ **Interferencias con el test:** Para cada kit, teóricamente, deben tenerse en cuenta al menos estas dos premisas (10).

a) *Efecto "high-dose hook"* o de altas dosis: Se produce a muy altas concentraciones del antígeno cuando los sitios de enlace, tanto del anticuerpo inmovilizado en la fase sólida como los del portador de la marca, están saturados y, por consiguiente, la inmunoreacción no puede llevarse a cabo, dando lugar a falsos negativos.

b) *Presencia de anticuerpos heterófilos (HAMAs):* En aquellos pacientes en los que por causas diagnósticas o terapéuticas se hayan aplicado inmunoglobulinas de ratón, pueden producirse anticuerpos anti-Ig de ratón, son los denominados anticuerpos heterófilos (HAMAs). De esta forma en los métodos de detección en los que se empleen dos anticuerpos monoclonales de la especie ratón, los HAMAs actúan de "puente" entre los dos anticuerpos del test. Así, si falta el antígeno, pueden producirse falsas concentraciones positivas.

I. 3. APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS MARCADORES **TUMORALES HUMORALES**

La utilidad clínica de los marcadores tumorales humorales abarca diferentes campos de aplicación (2):

1. DIAGNÓSTICO

- **Confirmación de la sospecha clínica inicial:**

Son parámetros de interés como complemento al diagnóstico, no implicando ningún traumatismo en el paciente, puesto que su determinación se realiza en fluidos orgánicos (suero, plasma, saliva, jugo biliar, ...etc).

- **Determinación del tipo histológico:**

La aplicación de marcadores tumorales en el momento inicial del diagnóstico puede ser útil, además de para confirmar la sospecha clínica inicial, para establecer el origen histológico de la neoplasia.

- **Definición de la extensión tumoral (estadiaje), incluyendo metástasis:**

En general, existe una relación entre el tamaño del tumor y la concentración del marcador tumoral. De esta forma, la relación existente entre masa tumoral-concentración del marcador nos permitirá, analizando las variaciones del mismo, valorar la eficacia de los tratamientos antineoplásicos.

- **Valor en el diagnóstico de neoplasias de origen desconocido:**

Es frecuente la presencia de pacientes en los que se puede observar un síndrome paraneoplásico, o en los que aparecen metástasis sin haber diagnosticado el origen del tumor primitivo. La mayoría de pacientes en esta situación, suelen tener un tumor de origen en

estadio avanzado, por lo que la determinación de marcadores puede ser de gran utilidad en la orientación del diagnóstico (7,11).

2. PRONÓSTICO

Dentro del ámbito del pronóstico, la utilización de los marcadores tumorales ayuda a *"predecir"*, en un mayor o menor grado, la probabilidad de diseminación metastásica (debido a la relación directa existente entre concentración del marcador tumoral y tamaño de la masa neoplásica). Además, concentraciones muy elevadas del marcador tumoral pronostican, generalmente, una corta esperanza de vida.

3. CONTROL EVOLUTIVO

• Control del curso de la enfermedad antes de la terapia administrada:

A fin de detectar el o los marcadores apropiados para el control de la evolución en cada paciente, es aconsejable determinar un panel de marcadores tumorales antes de llevar a cabo una intervención quirúrgica (que es la terapia primaria que se administra en la actualidad, en un 80% de todos los pacientes con tumor), y emplear esos marcadores (los que estén alterados) en el control del curso de la enfermedad (12).

Por otra parte, se ha podido demostrar que pacientes con niveles séricos preoperatorios elevados de un determinado marcador, presentan un intervalo libre de la enfermedad y una supervivencia significativamente inferior que aquéllos cuyos niveles antes de la intervención se situaban dentro de los límites de la normalidad (13).

• Control del curso de la enfermedad después de la terapia administrada:

La persistencia de niveles elevados del marcador, tras una intervención quirúrgica (orientada a la erradicación del tumor primitivo), son frecuentemente indicadores de la no

radicalidad de la intervención (resección locoregional no completa o metástasis subclínicas a distancia).

Tras el inicio de la quimioterapia, valores progresivamente decrecientes de los marcadores tumorales indican la eficacia del tratamiento, y valores constantes o incrementos de los marcadores tumorales son sospecha de una falta de respuesta al tratamiento utilizado, indicando la necesidad de replantear y modificar el concepto terapéutico (12).

4. EPIDEMIOLOGÍA Y MEDICINA PREVENTIVA

- **Vigilancia en grupos de riesgo:**

Existen tumores malignos que se desarrollan con una notable incidencia en algunos tipos de población, denominados grupos de riesgo (11). Si la neoplasia es productora de un determinado tipo de marcador tumoral, éste podrá ser utilizado para establecer un diagnóstico precoz de la misma. Así, pacientes que presentan una cirrosis hepática o individuos portadores crónicos del virus de la hepatitis B (AgHBs), y que a su vez presentan niveles elevados de AFP, poseen un mayor riesgo de padecer cáncer primitivo de hígado. La evolución de dichos niveles puede indicar de forma precoz la transformación del proceso cirrótico o del estado portador crónico hacia una degeneración maligna.

- **Diagnóstico precoz de recidiva tumoral:**

Una vez extirpado el tumor, el paciente es sometido a una serie de controles periódicos con el objeto de determinar: primero, que la intervención ha sido radical, y segundo, detectar, lo más precozmente posible, la aparición de recidivas (locales o a distancia) de la enfermedad.

Para la detección de recidivas es necesario estudiar, mediante determinaciones periódicas, la evolución de los niveles séricos del marcador a lo largo del tiempo. La aparición de una elevación debe ser tenida en cuenta, pero no considerarla como indicativa de recidiva hasta repetir la determinación 10 ó 15 días después, y comprobar el comportamiento del

marcador: si los niveles se mantienen, aumentan o disminuyen con respecto a los valores iniciales. Si se tiene en cuenta que, en general, el tiempo de doblamiento tumoral es de dos meses, detectar la recidiva 4 ó 6 meses antes que con otros métodos, permite aplicar tratamientos a una masa tumoral que será de 4 a 8 veces menor, incrementándose notablemente las posibilidades de éxito (11).

- **Detección de metástasis con anterioridad a cualquier otro método diagnóstico:**

El tiempo que transcurre entre la elevación del marcador y la confirmación clínica de la metástasis se denomina "lead time" o tiempo muerto, y varía de unos tumores a otros. Por lo tanto, detectar la metástasis con anterioridad a otros métodos diagnósticos permitiría instaurar, con anterioridad al desarrollo clínico de la metástasis, medidas terapéuticas específicas que mejorasen las probabilidades de curación (7).

II. ALFA FETOPROTEÍNA (A.F.P)

II. 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS, ESTRUCTURA Y SÍNTESIS DE LA ALFA FETOPROTEÍNA (A.F.P)

Pedersen, en 1944, fué el primero en demostrar que las diferencias existentes en la composición proteica fetal y la adulta eran debidas, en parte, a la presencia de una glicoproteína (denominada por él "fetuína"), que se encontraba presente en el suero fetal bovino y que estaba ausente en el individuo adulto (14).

Posteriormente, en 1956 y de forma independiente, Halbrecht y Klibanski (15) y Bergstrand y Czar (16), en muestras procedentes de embriones humanos y mediante electroforesis en papel, identificaron una nueva fracción que migraba entre la albumina y la alfa 1 globulina que se encontraba ausente en el suero materno, como puede observarse en la figura 1. Esta nueva fracción globular encontrada en el suero fetal humano se correspondía con la fetuína anteriormente encontrada por Pedersen en 1944.

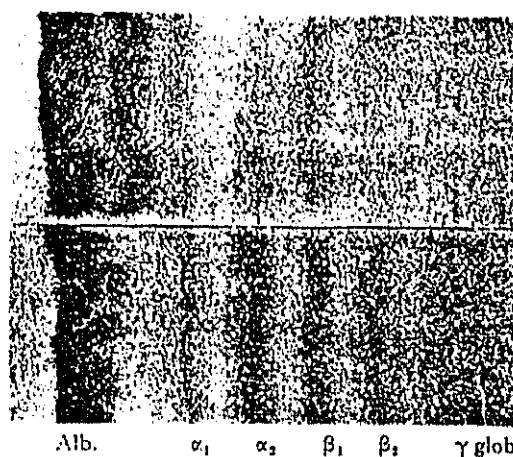


Fig. 1. En la parte superior: Suero fetal. En la parte inferior: Suero materno. Según C.G. Berstar y B. Czar en Scand. J. Clin. Lab. Invest. 8:174 (1956).

No obstante, el carácter específicamente fetal de esta proteína cambió, cuando en 1963 G.I. Abelev puso en evidencia la presencia de esta globulina en sangre de ratas con hepatomas (17,18,19). Sin embargo, fué en 1964, en que Tatarinov demostró su presencia en hepatomas humanos (20) y en cáncer primitivo de hígado (21), cuando esta globulina se definió no sólo como una molécula específica de la embriogénesis y fetogénesis, sino también como una proteína humana asociada a tumores postembrionarios.

Debido al gran confusionismo existente en torno a la nomenclatura de estas globulinas fetales, el soviético G.I. Abelev, en 1970, englobó toda la terminología existente hasta el momento (fetuína, globulina embrionaria, globulina...etc.) en una sola, a la que denominó "alfa fetoproteína" A.F.P, tal como se la conoce en la actualidad (22).

En 1983, Harper y col. y Sakai y col., mediante técnicas de hibridación in situ de cromosomas humanos en metafase y con una sonda clonada de cDNA, localizan el gen de la AFP humana en el brazo largo del cromosoma 4, dentro de la banda q11-22 (23,24).

Morinaga y col., en 1983, mediante técnicas de clonación, determinaron que el RNA_m de la AFP humana estaba constituido por un total de 2029 nucleótidos, abarcando 44 nucleótidos pertenecientes a la región 5' no codificadora, 1830 nucleótidos de la región codificadora y los 155 nucleótidos de la región 3' no codificadora (25). El codon de terminación TAA se sitúa en posición contigua a GTT, secuencia codificadora para valina y, a su vez, aminoácido responsable de la secuencia COOH-terminal de la AFP humana (26). Existen 5 codones adicionales de terminación en el extremo 3' no codificador (27).

La **estructura primaria** de la AFP humana muestra una composición aminoacídica formada por una secuencia señal de 19 aminoácidos y un AFP maduro de 590 aminoácidos (**Figura 2**). No se puede afirmar con absoluta certeza qué aminoácido constituye el primer residuo NH-terminal de la AFP humana, ya que para autores como Morinaga sería Treonina, mientras que para otros autores sería la Serina (26,28).

Alfa Fetoproteína

En la estructura secundaria de la AFP humana se puede apreciar la formación de α -hélices, β -láminas plegadas, giros β y cadenas al azar, que derivan de la composición de su secuencia aminoácida (de acuerdo con la técnica de Chou y Fasman) (29). Se ha determinado también, la presencia de 15 puentes disulfuro soportados por 30 residuos de cisteína, que dan lugar a la formación de 15 "lazos" en su conformación, y a la formación de 3 dominios con estructuras equivalentes (según Morinaga existe la presencia de un puente disulfuro adicional en el extremo NH-terminal situado entre las cisteínas en posición 18 y 67). La ausencia de un puente disulfuro, en la segunda mitad del dominio 2 (residuos 295-396), establece la formación de un largo polipéptido con estructura en "bisagra" entre los dominios 2 y 3, dando lugar a la formación de una estructura más flexible (25) (Figura 3).

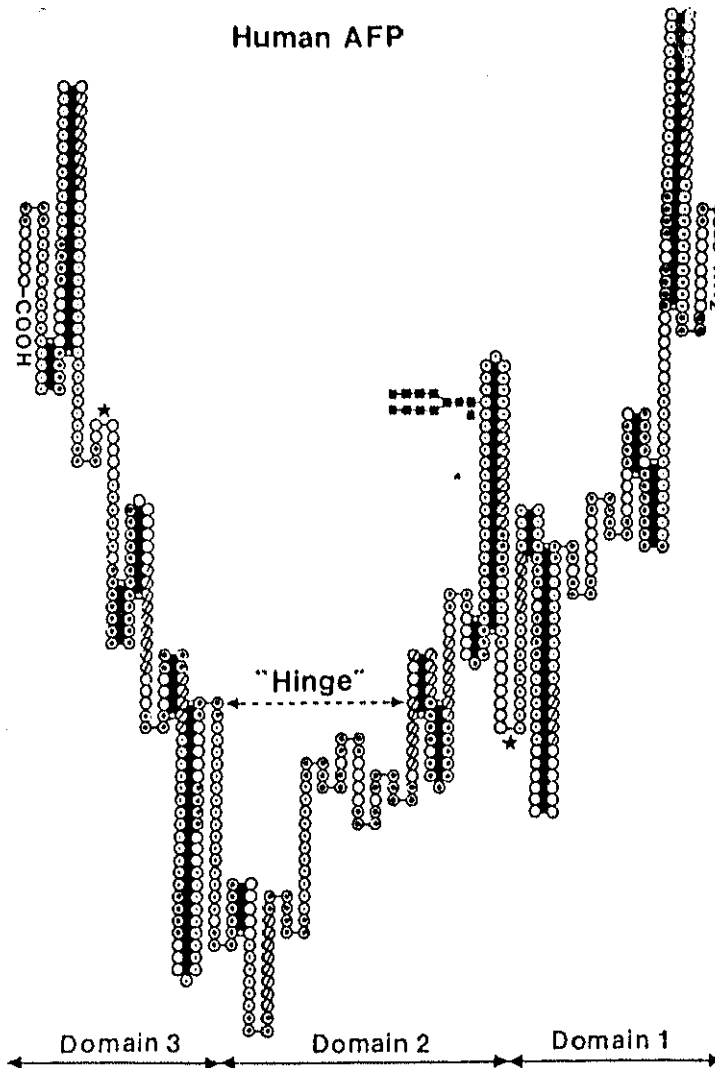


Fig.3. Configuración molecular de la AFP humana, deducida a partir de la estructura secundaria. Los residuos aminoácidos participan en la formación de α -hélices, β -láminas plegadas, giros β y cadenas al azar, estando representados, respectivamente, por: \odot , \odot , \bullet y \circ . Los lazos formados por puentes disulfuro se encuentran sombreados en negro y dan lugar a la formación de los 3 dominios (el primer lazo en el extremo NH_2 terminal se forma asumiendo que las cisteínas 18 y 67 participan en la unión disulfúrica). Las estrellas indican giros extras introducidos en la molécula de AFP humana entre los residuos: 195-198 y 504-507. Los cuadrados negros representan los residuos carbohidratados unidos a la asparagina-232 en la AFP. Según T.Morinaga y col. en Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80:4604-4608 (1983).

La macromolécula de AFP humana es una cadena glicoproteica simple con, aproximadamente, un contenido de un 4% de carbohidratos. Hideo Yoshima demostró la existencia de una cadena hidrocarbonada por molécula de AFP humana unida a la asparragina de la cadena polipeptídica entre los residuos 232-234 (30). Según su análisis, y después de un proceso de hidrazinólisis (separación de la parte proteica de la hidrocarbonada), el contenido oligosacárido se comprobó que era heterogéneo, y así, el de AFP en hepatocarcinomas mostraba la siguiente estructura: (Figura 4) (30).

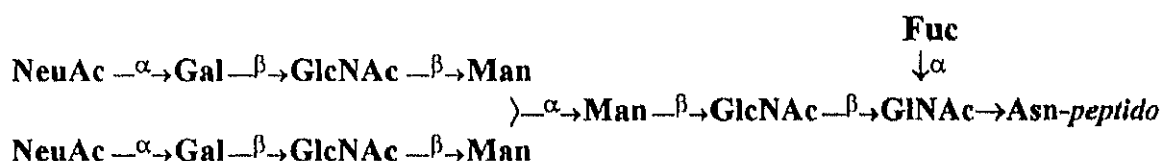


Fig.4. Estructura hidrocarbonada de la AFP humana en hepatocarcinomas, encontrada por H.Yoshima y col. en Cancer Res. 40:4276-4281 (1980).

El proceso de síntesis de la AFP humana comienza a ser detectado en la sangre fetal a los 29 días de la embriogénesis. Inicialmente, y durante las 4 primeras semanas, la vesícula blastodérmica y el hígado fetal rivalizan en su síntesis hasta, aproximadamente, la séptima semana de la embriogénesis, en la cual, y hasta el término de la 10ª semana, la síntesis de AFP humana tiene lugar, fundamentalmente, en el saco vitelino, aumentando los niveles de AFP desde 70 a 2000 µg/ml.

Hacia el final del primer trimestre de gestación (semanas 11-12), el saco vitelino degenera y se convierte en atrésico, periodo durante el cual el proceso de síntesis de AFP es realizado por los hepatocitos fetales y, en menor cuantía, por el tracto gastrointestinal fetal, alcanzando el máximo nivel (3000 µg/ml) hacia la 14 semana (31). La síntesis de AFP no se interrumpe en este periodo, ya que al declinar la síntesis en el saco vitelino comienza ésta en los hepatocitos.

Desde la 14 semana hasta la 32, las concentraciones de AFP declinan de forma exponencial, y desde esta semana (trigesimosegunda) en la que la concentración de AFP se sitúa en torno a 200 ó 300 $\mu\text{g/ml}$ y hasta el final del desarrollo, se produce un descenso de los niveles de AFP todavía más acentuado, llegando a alcanzar niveles entre 20-120 $\mu\text{g/ml}$ (32).

Al término de la gestación, los niveles de AFP continúan descendiendo de forma progresiva, llegando a alcanzar, en los dos primeros meses de vida postembrionaria, niveles de aproximadamente 0,4 $\mu\text{g/ml}$ y, posteriormente, a los seis meses niveles de 0,03 $\mu\text{g/ml}$. A los dos años de vida postembrionaria los niveles de AFP en suero se sitúan en torno a los 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (33).

La persistencia de pequeñas concentraciones de AFP relativamente constantes en la vida del adulto sano, hace suponer que su nivel de síntesis y catabolismo sea regulado por factores análogos a los que mantienen la concentración normal de los otros constituyentes de la sangre (34). La vida media de la AFP humana en el organismo es de aproximadamente unos cinco días (35). Actualmente, no se puede precisar si la síntesis de AFP es debida a una baja producción por cada hepatocito, o si se trata de una producción total por un pequeño número de células hepáticas especializadas (36).

La AFP sintetizada a lo largo del desarrollo embrionario llega al líquido amniótico a través de la orina fetal, meconio y bilis, y al suero materno por vía transplacentaria (siendo metabolizada en el hígado). El patrón de concentración de AFP en el líquido amniótico es similar al observado en el suero fetal (máximo alrededor de la 14ª o 15ª semana de gestación), pero reducido en un factor de 1:100 (37). Sin embargo, en el suero materno la concentración aumenta desde la semana 14ª y alcanza el máximo nivel alrededor de la semana 32.

La explicación de este fenómeno estriba en la gran expansión que durante este período va experimentando la superficie amniótica, permitiendo que se incremente la difusión a través de la placenta.

A partir de la semana 32, los niveles de AFP descenderán paulatinamente y de forma más acusada durante el parto, para volver a su concentración normal a los 20 ó 25 días después del mismo (38).

II. 2. EVOLUCIÓN DE ALFA FETOPROTEÍNA (AFP) Y ALBÚMINA.

Existe una gran controversia respecto a la evolución de ambas proteínas, si bien numerosas teorías apoyan la hipótesis de que AFP y albúmina mantienen desde el punto de vista evolutivo una estrecha relación, derivando ambos genes de un ancestro común (27,39,40). Entre estas teorías destacan:

1. Semejanza en la secuencia aminoácida:

R.M.Lawn en 1981 y A.Dugaiczky en 1982, comparando la composición en aminoácidos entre AFP y albúmina humanas (41,42), encontraron una homología general del 39%, correspondiendo la mayor identidad al dominio 3 (48%), seguido del dominio 2 (40%) y del dominio 1 (30%).

Es importante destacar que la mayoría de los residuos aminoácidos homólogos existentes entre las moléculas de albúmina y AFP humana, han aparecido también en las AFP de rata y ratón, las cuales presentan un 66% de homología con AFP humana, mostrando, a su vez, una mayor identidad en el dominio 3 (72%), seguido del 2 (67%) y del 1 (59%) (25) (**Figura 5**).

Estos resultados nos sugieren que la conservación interespecífica entre residuos de AFP y la conservación existente entre la AFP humana y la albúmina son importantes para mantener la forma estructural básica común entre la AFP y albúmina (25).

2. Conservación cisteínica de residuos:

Existe casi una total conservación, no sólo en el número de residuos de cisteína existentes (88%), sino también en cuanto a lugar ocupado por ellas (cisteínas) dentro de cada proteína, lo que da lugar en la albúmina y en la AFP a una estrecha concordancia en el patrón de distribución de los puentes disulfuros, contribuyendo a la formación en ambas proteínas de tres dominios estructurales similares (43).

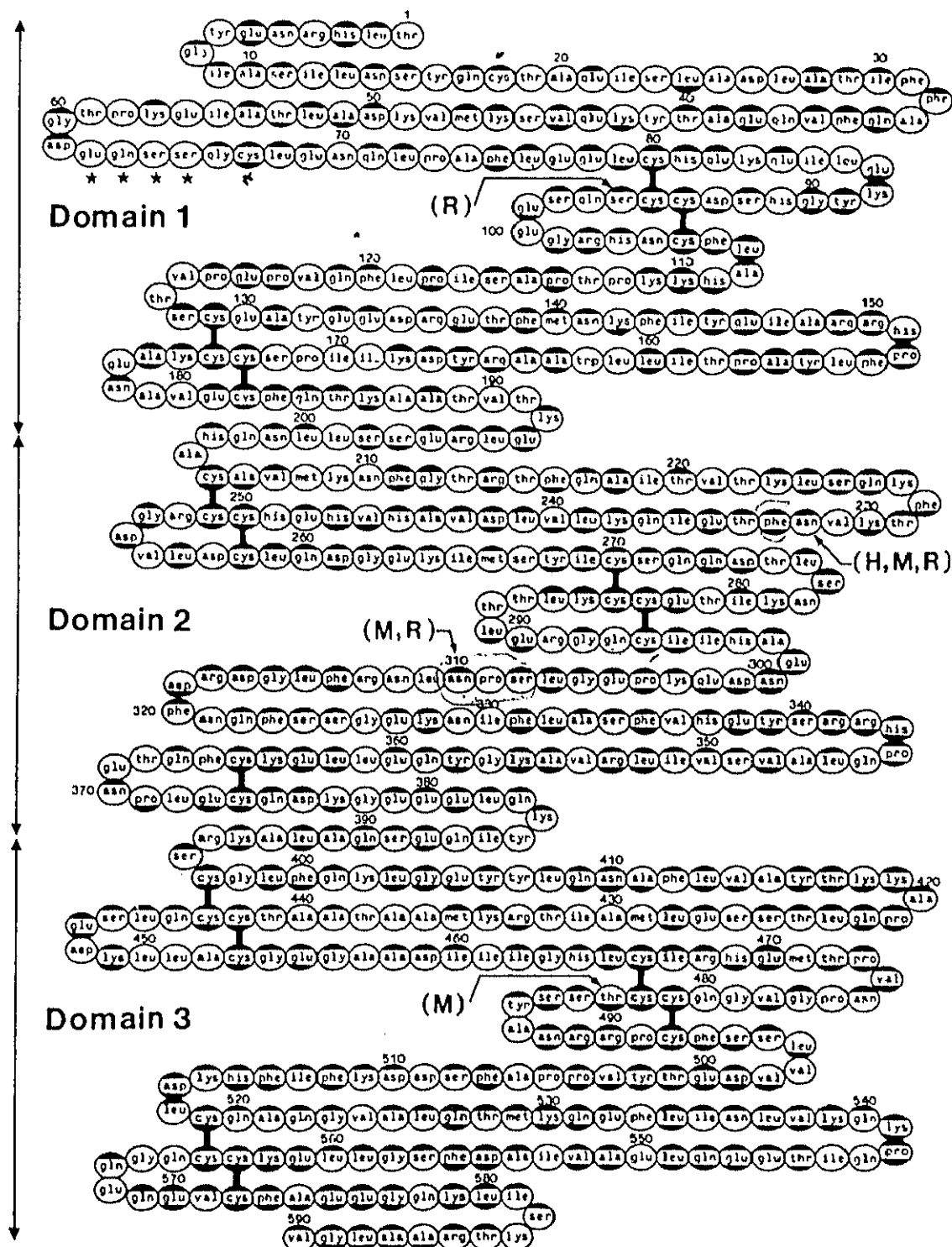


Fig.5. Secuencia aminoácida de la AFP humana y secuencias homólogas existentes entre AFP de ratón y albúmina humana. Los residuos aminoácidos homólogos a los de la AFP de ratón o albúmina humana se indican sombreando el círculo del aminoácido, arriba o abajo, respectivamente. En la AFP de ratón no se encuentran cuatro residuos, indicándose mediante estrellas. Las flechas representan los potenciales sitios de N-glicosilación en la AFP humana (H), en la de ratón (M) y en la de rata (R). Según T.Morinaga y col. en Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80:4604-4608 (1983).

3. Correlación genética estructural:

Yoshio Urano y col., realizando mapeo de restricción y secuenciación nucleotídica, demostraron que los genes de albúmina y AFP en humanos estaban organizados "*en tandem*", es decir, el gen de la albúmina estaba situado 14'5 Kb "*upstream*" del gen de la AFP humana (44). Masaharu Sakai y col., observaron que ambos genes estaban localizados en el mismo cromosoma y organizados de forma similar en 15 secuencias exones interrumpidas por 14 secuencias intrones, resultando los tamaños de cada exon idénticos para ambos genes (45).

Lo más importante fué observar la regularidad existente en el patrón de distribución en tamaños para ambos genes, es decir, 12 exones internos podían agruparse en 3 "*sets*" de 4 exones de: 40, 220, 140 y 110 pares de bases cada uno, constituyendo la estructura tripartita que daría lugar a los tres dominios estructurales similares observados en AFP y albúmina (45).

Estas tres teorías avalan la primitiva idea acerca del origen común de la AFP y la albúmina, existiendo fundamentalmente dos modelos diferentes para explicar la evolución de las dos moléculas, a partir de un único ancestro. (En la Figura 6 se han esquematizado los dos mecanismos más probables de evolución existentes entre la AFP y albúmina).

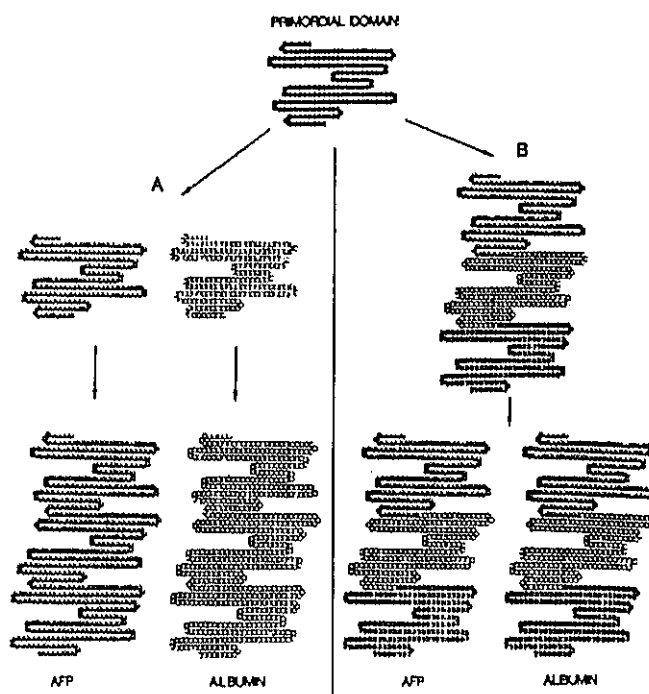


Fig.6. mecanismos A y B que explican la evolución de AFP y albúmina a partir de un ancestro común. Según M.B. Gorin y col. en J.Biol.Chem. 256(4):1954-1959 (1981).

El primer modelo está basado en la posibilidad de que el gen ancestral que codifica para un dominio sufriera primero un proceso de duplicación, estableciendo dos genes independientes, cada uno de los cuales se desarrollaría mediante duplicaciones, y establecería los genes actuales de albúmina y AFP (corresponde al *Mecanismo A* de la Fig.6).

La consecuencia de este proceso sería que dominios simples dentro de una misma proteína estarían mas estrechamente relacionados que dominios equivalentes entre ambas proteínas.

Según el segundo modelo, el gen originario podía, primero, haberse expandido mediante duplicaciones *en tandem*, dando lugar a un gen ancestral tripartito, el cual, a su vez, se duplicaría y generaría independientemente los genes de albúmina y AFP, respectivamente. (corresponde al *Mecanismo B* de la Fig.6). En este caso, dominios equivalentes entre proteínas tendrían una mayor homología que dominios intraproteína.

J.R.Brown, comparando la homología existente entre dominios intra e inter proteína (46), observó que la conservación de secuencias existentes en dominios equivalentes inter proteína es alrededor de un 32%, mientras que la conservación de secuencias en dominios intra proteína es de un 18 a un 25%. Por tanto, y a la vista de estos resultados, se puede concluir que quizás sea el segundo mecanismo de evolución entre la AFP y albúmina (*Mecanismo B*), el más probable.

Existen también teorías contradictorias acerca del origen común de albúmina y AFP. Así, AFP y albúmina presentan un patrón de síntesis totalmente opuesto, ya que la síntesis de AFP aumenta durante el desarrollo embrionario y desciende a niveles basales a los pocos días del nacimiento. Por el contrario, en el caso de la albúmina, la síntesis prácticamente no existe durante la embriogénesis y fetogénesis, aumentando durante el nacimiento y permaneciendo constantes sus niveles en el adulto (47).

También, y aunque existe una clara concordancia en cuanto al patrón de distribución

de los puentes disulfuro, el número de los mismos para ambas proteínas es distinto. Mientras que la AFP humana presenta 15 puentes disulfuro, la albúmina humana contiene dos más (17 puentes), siendo uno, el establecido entre los residuos 295 y 396, de gran importancia, ya que establece la formación de un doble lazo entre los dominios 2 y 3 (inexistente en el caso de la AFP) (42,46).

Morinaga, además, ha detectado claras diferencias en la estructura secundaria en otras partes de la molécula (Figura 7), lo que le induce a afirmar que AFP humana y albúmina humana poseen configuraciones moleculares significativamente diferentes.

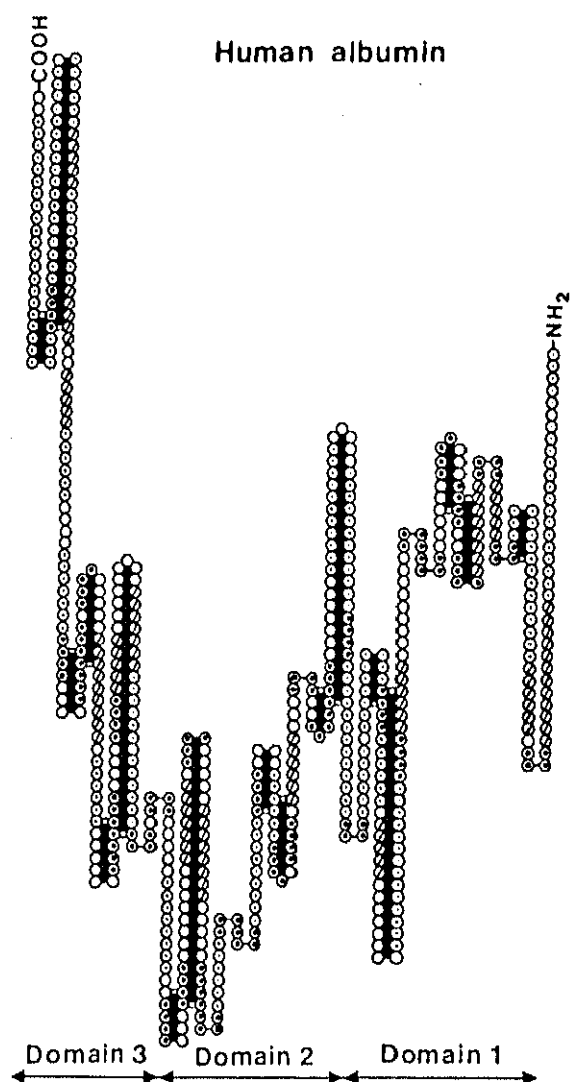


Fig.7. Configuración molecular de la albúmina humana deducida a partir de su estructura secundaria. Los residuos aminoácidos que participan en la formación de α -hélices, β láminas plegadas, giros β y cadenas al azar, están representados por: \odot , \otimes , \bullet y \circ , respectivamente. Los lazos formados por los puentes disulfuro están sombreados en negro, formando los tres dominios. Según Morinaga y col. en Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80:4604-4608 (1983).

Por otra parte, la homología existente entre las moléculas de AFP y albúmina en el dominio NH-terminal o dominio 1, es particularmente baja, mostrando sólo una identidad del 16% entre los residuos 1-86 (Morinaga); además, J.T.Wu ha observado en el dominio 1 la presencia de un mayor número de grupos SH-libres en la molécula de AFP que en la de albúmina (48).

Unido a esto, la presencia del puente disulfuro establecido entre los residuos 295 y 396 en la molécula de albúmina le confiere a ésta una mayor rigidez y estabilidad que a la molécula de AFP humana, mientras que la mayor concentración de grupos SH-libres presentes en el dominio 1 de la molécula de AFP, le aporta una mayor selección en cuanto a la unión con ligandos se refiere (48).

Otra diferencia estructural importante observada entre AFP y albúmina es que sólo la primera se encuentra glicosilada, pudiendo ser esto la causa de los distintos pesos moleculares encontrados en ambas proteínas (aproximadamente 68.000 daltons para la albúmina y 70.000 daltons para la AFP). Secuenciando la AFP de ratón, R.D. Marshall (49) demostró que la secuencia tipo: Asn--X--< ^{Ser}_{Thr} era necesaria para la glicosilación, revelando tres sitios potenciales situados entre los residuos: 227 a 229 (Asn-Phe-Thr), 305 a 307 (Asn-Pro-Ser) y 447 a 480 (Asn-Ser-Ser).

Análogamente, Brown (46), analizando la estructura de la albúmina bovina y humana, no evidenció secuencia alguna de este tipo, sugiriendo que era la ausencia de esta secuencia aminoácida la causante de la falta de glicosilación en la molécula de albúmina.

En definitiva, y aunque existan claras evidencias respecto al origen común a partir de un único ancestro, todavía hoy, debido a las diferencias encontradas en su configuración molecular, no se puede afirmar de forma definitiva que albúmina y AFP coincidan estructural y fisiológicamente, y por tanto, que la AFP sea una forma fetal de albúmina.

II. 3. PAPEL FISIOLÓGICO DE LA AFP humana

Se han enunciado numerosas teorías acerca del **papel fisiológico** desempeñado por la AFP:

La primera se basa en la capacidad de la AFP para unir y transportar ligandos, tales como: estrógenos (50), ácidos grasos poliinsaturados (51), iones Cu(II) y Ni(II) (52), estando situado su sitio de unión en el segmento NH-terminal de la proteína.

La segunda teoría defiende la posibilidad de que la AFP estuviera implicada en la supresión de la respuesta inmune de la madre, protegiendo así al feto del ataque inmunológico de la misma y de la acción de sus estrógenos (53,43).

In vivo, la AFP ejerce en ratas un efecto inmunosupresor sobre la síntesis de anticuerpos, comprobándose in vitro que es un supresor no citotóxico de la respuesta primaria y secundaria (54); además, la proliferación linfocitaria inducida por agentes mitógenos es también suprimida por la AFP, tanto en humanos como en ratas.

Por otra parte, mediante técnicas de inmunofluorescencia, Dattwyler ha podido demostrar en ratones la presencia de receptores de AFP en la superficie de una subpoblación de linfocitos T, sugiriendo que la AFP ayuda a mantener el feto como en un "allograft", en un ambiente genéticamente incompatible. Si fuera este el caso, el antisero de AFP sería abortogénico (55). Trabajos llevados a cabo por Slade, a partir de suero purificado *anti*-AFP, han demostrado que la inyección de estos anticuerpos AFP producen un efecto abortivo (56).

Aunque se desconoce el mecanismo de estos abortos inducidos, se cree que la neutralización de AFP en la *interfase materno/fetal* podría producir el rechazo del feto, mediante una reacción inmune. La idea de que el feto sobreviva al ataque inmunológico de su madre gracias a un "baño" en un pull de AFP resulta ser una idea atractiva, que podría explicar las elevadas concentraciones de AFP existentes, sobre todo, en estadios tempranos de la gestación.

Otra de las funciones atribuida a la AFP es su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria. Trabajos realizados por Aussel y Masseyeff en 1983, sugieren que uno de los mejores ligandos de la AFP es el ácido araquidónico (57), que es, precisamente, el principal sustrato presente en la sangre para la síntesis de tromboxanos A₂ y algunas prostaglandinas, las cuales son esenciales para la activación plaquetar.

Posteriormente, M.Czokalo y M.Tomasiak estudiaron el efecto que la Alfa Fetoproteína humana ejercía sobre la agregación plaquetaria, inducida, a su vez, por activadores fisiológicos, tales como: colágeno, ácido araquidónico y por activadores no fisiológicos, como el ionóforo A23187 (58). Sus resultados demostraron que concentraciones mucho más bajas que las fisiológicas normales presentes en la sangre fetal, podían inhibir la agregación plaquetar, y además, que el efecto inhibitorio ejercido por la AFP sobre la agregación plaquetar parecía ser específico de esta proteína (efecto que no era observado en la albúmina).

Finalmente, si se aceptase la teoría de que la AFP fuese una forma fetal de albúmina (39,40,44), las funciones atribuibles a la AFP durante el periodo fetal serían las mismas que las asignadas a la albúmina, es decir: mantenimiento de la presión osmótica de los fluidos intravasculares (retención del líquido dentro del compartimento vascular), capacidad para estabilizar el pH, el presentar efectos nutritivos (59), así como unión y transporte de metabolitos y efectores metabólicos (60).

II. 4. MICROHETEROGENEIDAD DE AFP

Existe gran controversia en torno al peso molecular de la AFP humana. Así, Nishi en 1970, mediante filtración en gel, determinó un Pm. de 64.000 daltons (61). Dos años mas tarde, Elliot Alpert, mediante electroforesis en dodecil sulfato sódico, le asignó un Pm. de 72.000 daltons (62), y en 1977 Stanley Yachnin estimó un Pm de 67.500 daltons (63). Finalmente, Morinaga, en 1982, determinó que el Pm. de la AFP humana era de 69.000 daltons con un 4% de carbohidratos (25).

Las diferencias encontradas por diversos autores podrían deberse, bien a la metodología de la técnica utilizada, o bien, a ligeras modificaciones estructurales acaecidas en la conformación molecular de las moléculas de AFP. No obstante, la mayoría de los autores la sitúan en torno a los 70.000 daltons (40,64).

Por otra parte, mediante diferentes técnicas: enfoque isoelectrico, cromatografía de intercambio iónico (62) e inmunolectroforesis cruzada (65), otros autores han evidenciado la microheterogeneidad existente en la molécula de AFP humana. Así, en 1972, Alpert y col. encontraron, tanto en suero fetal como en hepatomas, la presencia de dos variantes de AFP que resultaban ser específicas del paciente y que no se modificaban en el transcurso de la enfermedad (62). Sus resultados demostraron, además, que estas dos variedades de AFP son sintetizadas juntas y, probablemente, por la misma población celular.

Anteriormente, ya en 1970, Purves había encontrado en el suero de pacientes con hepatoma no 2, sino 3 variedades electroforéticas de AFP (65).

Posteriormente, en 1976, Eric.P.Lester y col., mediante electroforesis en gel de agarosa e inmunolectroforesis cruzada, describen también la presencia de 3 variantes electroforéticas de AFP (66). Estas variantes observadas no podían considerarse como

"artefactos" originados por el método de preparación, ya que fueron procesadas según la metodología standard y, además, fueron aisladas utilizando distintas técnicas que incluían: columnas inmunoabsorbentes, enfoque isoelectrico y cromatografía de intercambio iónico (62,65).

La presencia de estas 3 variantes no puede ser explicada como una simple variabilidad en el contenido de ácido siálico (al presentar distintas cargas negativas netas), ya que E.P. Lester mostró que los picos isoelectricos de AFP humana a pH 4,8 y 5,8 contenían cada uno la misma proporción de ácido siálico que la AFP humana aislada de forma independiente por otros investigadores (66).

Además, si esta variabilidad en el contenido de ácido siálico fuera la única causa responsable de esta microheterogeneidad, entonces, la completa desialización mediante neuraminidasa produciría una sola especie de AFP humana, y sin embargo, E.P. Lester observó, después de la citada desialización, la presencia de dos picos residuales de AFP humana en suero procedente de individuos con hepatomas. Según Lester, estos dos picos podrían explicarse, no sólo por una diferencia en el contenido de ácido siálico, sino también por la presencia dentro de las moléculas de AFP de otra parte heterogénea desconocida.

Ahora bien, en ese momento, no se sabía si esta otra parte heterogénea estaba determinada genéticamente por la sustitución de un aminoácido, si era una modificación fisiológicamente postsintética, si era un cambio en la composición química (deamidación), o si se trataba de un cambio conformacional.

No fué confirmado hasta que, en 1988, Yutaka Aoyagi (67) y, posteriormente, Yoshiaki Tsuchida (68), analizando especies de AFP reactivas a la "lenteil lectina", demostraran que la **fucosilación** de la cadena hidrocarbonada era la principal causante de estas variedades y que, además, el grado de fucosilación era de gran importancia para distinguir las hepatopatías malignas de las hepatopatías benignas.

El grado de fucosilación era medido como la cantidad de AFP que reaccionaba con la lentil lectina. La **figura 8** nos muestra el grado de fucosilación encontrado por Yutaka Aoyagi en distintos casos de carcinoma hepatocelular y en enfermedades hepáticas benignas, siendo, como se puede apreciar en la figura 8, significativamente más alta en los casos de hepatocarcinomas que en los casos de enfermedades hepáticas benignas.

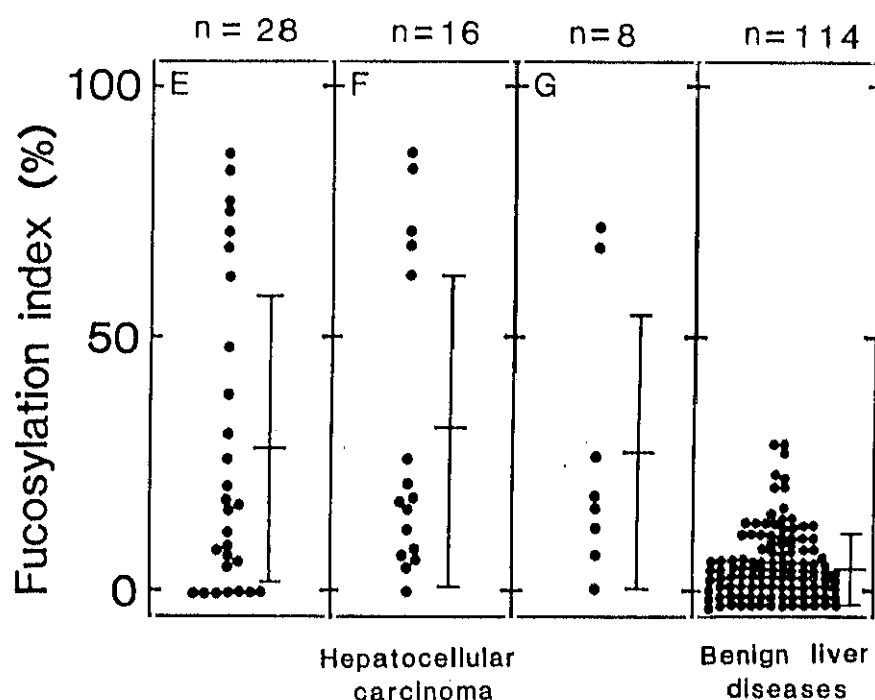


Fig.8. Grado de fucosilación de la AFP en: Carcinoma hepatocelular (CHC) con una concentración de AFP por debajo de 1000ng/ml y un diámetro tumoral menor de 3cm (Grupo E); CHC con una concentración de AFP por debajo de 400ng/ml y una talla tumoral menor a 3cm (Grupo F), en CHC con una concentración por debajo de 400ng/ml y un tamaño tumoral menor de 2cm (Grupo G); y por último, en enfermedades hepáticas benignas. La línea vertical de cada columna señala la media \pm la desviación estandard. Según Y. Aoyagi y col. en *Cancer* 61(4):769-774 (1988).

Por lo tanto, se ha podido constatar que la estructura de la AFP es diferente según se trate de carcinoma hepatocelular o de otras enfermedades hepáticas, al existir en su secuencia algunos

oligosacáridos distintos, siendo el principal responsable de esta diferencia el grado de fucosilación existente en los casos de carcinoma hepatocelular.

Estudios realizados en Japón por Yoshiaki Sato y col. en 1993 (69) han confirmado la microheterogenidad de AFP como una diferente reactividad a la unión con dos lectinas: "*Lens culinaris aglutinina A*" (L-3) y "*Fitoheماغلوتينina-eritroaglutinina*" (P4+P5). De este modo, la AFP procedente de carcinoma hepatocelular reacciona más fácilmente con la L-3 (AFPL-3) y con la P4+P5 (AFPP4+P5), que la AFP procedente de una hepatopatía benigna, debido, probablemente, a la presencia de la fucosa unida a las dos lectinas.

Los resultados alcanzados por estos investigadores sugieren que los pacientes con cirrosis que presentan un aumento de AFP-L3 ó AFPP4+P5, o bien presentan ya un hepatocarcinoma clínicamente detectable, o bien, éste se pondrá de manifiesto en un período de tiempo posterior.

Los autores concluyen que la medición de las distintas variantes de AFP puede permitir la diferenciación entre una cirrosis y un hepatocarcinoma y, en algunos casos, estas mediciones pueden ser indicadores de la evolución de este tipo de tumor en un paciente cirrótico.

II. 5. UTILIDAD CLÍNICA DE LA AFP humana

La AFP humana presenta un gran interés desde el punto de vista clínico, siendo varios sus campos de aplicación. En la vida antenatal, como diagnóstico prenatal de las malformaciones del tubo neural, y en el desarrollo postnatal, como marcador tumoral y de otras patologías hepáticas.

1. DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LAS MALFORMACIONES DEL TUBO NEURAL

Un defecto del tubo neural (DTN) se define como una malformación congénita del cerebro y de la médula espinal, originados como consecuencia de fallos en el cierre del mismo, teniendo lugar en estadios precoces del desarrollo del embrión, entre los 26 y 46 días después de la concepción. Se pueden clasificar, dependiendo de las estructuras anatómicas y región del sistema nervioso central implicado, en dos grandes grupos: (70,71)

A). RAQUÍDEOS:

♦ **ESPINA BÍFIDA (E.B):** Fisura del raquis por donde se hernian las meninges y, a veces, la médula espinal. Afecta a cualquier nivel del eje espinal, siendo más común en la región lumbosacra. Se dividen en:

E.B.Abierta (E.B.A): Sin cobertura epidérmica o rodeado por una fina membrana. Si afecta a las meninges se designa con el nombre de "Meningocele" y si afecta conjuntamente a meninges y médula espinal, con el nombre de "Mielomeningocele"

E.B.Cerrada (E.B.C): Con cobertura epidérmica (menos común).

B). CRANEALES:

- ◆ **ANENCEFALIA:** Ausencia total o parcial de la bóveda craneana con cerebro rudimentario o inexistente. La médula permanece intacta. Puede provocar aborto espontáneo.
- ◆ **ENCEFALOCELE:** Protusión del cerebro y sus meninges. Localizado en la región occipital y, en ocasiones, en la región parietal.
- ◆ **HIDROCEFALIA:** Distensión en los ventrículos cerebrales por acumulación de líquido cefalorraquídeo. Presente también en la mayoría de los mielomeningoceles.

Los DTN se encuentran entre las malformaciones congénitas más comunes y severas (principalmente Espina bífida y Anencefalia). Su prevalencia oscila entre 0,6/1000 nacidos en Japón (72), 0,9 por cada 1000 nacidos vivos en España (similar a la detectada en Francia, Alemania e Italia) (70), 1-2/1000 nacidos en E.E.U.U (73) y 5-7/1000 nacidos en Egipto e Irlanda (74,75), existiendo, al parecer, variaciones tanto geográficas como raciales. Su etiología es desconocida y se les considera un origen multifactorial, con una predisposición hereditaria poligénica sobre la que factores ambientales diversos determinan su aparición (70).

Cuando existe un defecto en el cierre en el tubo neural, de forma que el tejido nervioso esté expuesto directamente al exterior o cubierto por una fina membrana (defecto de tubo neural abierto), se produce una pérdida de AFP desde el suero fetal y líquido cefalorraquídeo al líquido amniótico. El incremento de su concentración en éste y en suero materno constituye el fundamento del diagnóstico prenatal de los DTN (76,77,78).

La determinación de AFP como método de diagnóstico prenatal, se inició en 1972, cuando Brock y Sutcliffe (79) demostraron que concentraciones elevadas de AFP en muestras procedentes de líquido amniótico extraídas durante el segundo trimestre de embarazo, servían para evidenciar la presencia de espina bífida y anencefalia en un gran porcentaje de los casos analizados.

Este hallazgo abrió la posibilidad de efectuar, mediante amniocentesis y determinación de AFP en líquido amniótico, un diagnóstico prenatal temprano de estas malformaciones congénitas. No obstante, debido al riesgo inherente existente en la técnica de amniocentesis, este procedimiento se limitó sólo a los casos de embarazos calificados de alto riesgo, es decir, mujeres con antecedentes familiares de DTN.

Posteriormente, en 1973, se describió una asociación significativa entre elevaciones de AFP en suero materno y presencia de un DTN abierto en el feto (80), que fué corroborada en 1977 por los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico realizado en Gran Bretaña (77).

Estos resultados dieron lugar a que en determinados países se introdujese la determinación de AFP en suero materno como método de *screening* para el diagnóstico precoz de estas malformaciones (81), realizandose, a partir de 1981, programas de diagnóstico prenatal en nuestro país (82), lo que ha permitido detectar en la actualidad el 80% de los casos con espina bífida y el 90% de los casos con anencefalia.

Niveles de AFP patológicamente elevados son considerados también como indicadores de riesgo para la terminación adversa del embarazo (con muerte fetal, aborto o parto prematuro) (83,84).

Por otra parte, niveles anormalmente disminuídos en suero materno con respecto al rango normal (que dependen de la semana de embarazo), pueden ser útiles en el diagnóstico de trisomías, fundamentalmente en el Síndrome de Down (85,86).

2. MARCADOR TUMORAL

La primera vez que se describe la Alfa Fetoproteína como una proteína humana asociada a tumores primitivos de hígado fué en 1964 por Tatarinov (20).

Si bien existían observaciones aisladas que se remontan a 1967 acerca de la

producción de AFP por tumores gonadales (87) y en tumores gastrointestinales, por aquella época (década de los 70), no se conocía de forma específica qué tipo de tumores eran capaces de producir una síntesis elevada de AFP, considerándola, sólo hasta entonces, como un marcador tumoral específicamente hepático.

A partir de ese momento, diversos autores (88,89,90) demostraron que, además de en hepatocarcinomas, se produce una elevación de los niveles de AFP (por encima de los valores encontrados normalmente en individuos sanos) en enfermedades malignas de muy diversos tipos y, especialmente, en el cáncer testicular no seminomatoso.

Posteriormente, se ha retomado el tema, ya que se han encontrado también niveles elevados de AFP en tumores germinales de ovario (91,92), por lo que el concepto previo (AFP marcador tumoral exclusivamente hepático) quedaría ampliado, y se incluirían también, a los procesos neoplásicos procedentes de células germinales (testículo y ovario).

♣ **Carcinoma hepatocelular primario.**

Numerosos autores han demostrado la gran importancia de la AFP en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del carcinoma hepatocelular primario, de ahí que se considere actualmente como un marcador "clásico" de esta patología (93,94,95,96).

En el carcinoma hepatocelular primario, la especificidad y sensibilidad para la AFP es del 90-95%, obteniéndose en el diagnóstico primario niveles patológicos en casi el 90% o 95% de los pacientes (97).

Figura entre los carcinomas más frecuentes, aunque presenta una baja incidencia en los países occidentales industrializados. En países con una elevada incidencia (Extremo Oriente) se realizan *screening* periódicos con objeto de diagnosticar el carcinoma hepatocelular en sus estadios iniciales (98).

♣ Tumores de células germinales

Telium define los tumores del seno endodérmico como un tipo de tumores de células germinales que producen AFP, análogamente a la síntesis fisiológica de AFP producida por el saco embrionario en etapas tempranas de la embriogénesis (99). Motoyama y col. (100) sugieren también que la producción de AFP en carcinomas embrionarios se debe a que la expresión funcional producida por el saco embrionario precede a la diferenciación morfológica.

Se ha observado una notable elevación de AFP en sangre en casi el 70% de los pacientes con tumores germinales de testículo no seminomatoso (101), y para las pacientes con tumores germinales de ovario (102). Niveles preoperatorios de AFP en este tipo de tumores testiculares pueden aportar una información importante acerca de la extensión de la enfermedad (103), mientras que niveles postoperatorios que no retornen al nivel normal sugieren la presencia de un tumor testicular residual (104). Además, esta recurrencia tumoral va acompañada frecuentemente de un aumento en la concentración de AFP que aparece antes de que la enfermedad progresiva sea clínicamente evidente (105).

La valoración de AFP (junto con la β -HCG) en tumores germinales testiculares permite conocer la eficacia de la terapéutica utilizada, evitando quimioterapias prolongadas innecesarias e indicando la ejecución de una cirugía ablativa en lesiones residuales resistentes "per se" a la quimioterapia (la valoración seriada del marcador tumoral permite detectar, antes que cualquier otro método clínico, la resistencia al tratamiento de *clones* celulares secretores del mismo) (106).

La presencia de niveles elevados de AFP en suero de mujeres jóvenes que presenten una formación quística ovárica sólida, sugiere la presencia de un tumor del seno endodérmico, empleándose la AFP en la monitorización de dichas lesiones; de hecho, la presencia de una disminución de los niveles de AFP, tras los primeros ciclos del tratamiento, se considera un

signo claro de respuesta. La dosificación seriada de AFP en el tiempo tiene un significado pronóstico y predice la extensión de la lesión, así como la aparición de eventuales recidivas (107).

♣Otros procesos expansivos malignos.

Aparte de esta conocida producción de AFP en tumores de hígado y células germinales, se han detectado, aunque en observaciones aisladas, niveles elevados de AFP en otros tejidos u órganos que no están implicados (o lo están a menor escala) con la síntesis de esta proteína durante el desarrollo embrionario, pero que constituyen por sí solos, un grupo importante de neoplasias en las que la utilidad de la AFP como marcador tumoral aún no ha sido definitivamente demostrada. Así:

En 1975, K.R. McIntire observó que algunos pacientes afectados de carcinoma de páncreas, tracto biliar y estómago presentaban elevaciones de AFP con mayor incidencia que pacientes con carcinomas de esófago, colon, recto o intestino delgado (108).

Sarcione y Hart (109) sugieren que la AFP pudiera estar implicada en la proliferación, estimulación y crecimiento de las células que originan el tumor mamario.

Los tumores ováricos de estirpe no germinal concretamente, los tumores epiteliales, constituyen entre el 85-90% del total de los tumores de ovario, tratándose esencialmente de tumores serosos y mucinosos, y, aunque se han descrito casos aislados de producción elevada de AFP en tumores de las células de Sertoli-Leyding (110) y en cistoadenocarcinoma mucinoso (111), no está demostrada todavía su utilidad como marcador tumoral de estas patologías.

Morimoto y col. (112) encontraron en un paciente con carcinoma renal elevaciones de AFP en sangre. Es posible que la AFP sea producida de forma directa por las células malignas del tumor renal, y que, además, las células de la metástasis existente también posean la capacidad para sintetizar AFP.

J.Hanai, en 1990 describió un caso de adenocarcinoma de uretra con una importante elevación en AFP (113).

En 1990 y 1991, Chang e Ishii, respectivamente (114,115), observaron una producción elevada de AFP en algunos pacientes con tumores digestivos .

Mediante técnicas inmunohistoquímicas, se ha demostrado la presencia de AFP en las células del carcinoma pulmonar sin existencia de metástasis (116). En algunas malformaciones del pulmón como adenomatosis cística, también se pueden producir niveles elevados de AFP en suero (117), e incluso, T.Ueno, en 1992, describió un caso de producción de AFP por las células tumorales de pulmón (118).

3. MARCADOR DE PROCESOS HEPÁTICOS NO MALIGNOS

Además del diagnóstico y el control del curso evolutivo de procesos tumorales malignos, la importancia de la determinación de la AFP reside también en su utilización como marcador de procesos hepáticos no malignos, entre los que figuran: portadores de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs), cirrosis, patologías hepáticas,...etc.

En portadores (AgHBs) positivos, se ha descrito el riesgo potencial de estos individuos de padecer carcinoma hepatocelular, presentando además, la mayoría de estos individuos, niveles elevados de AFP (119,120). El mecanismo de esta producción excesiva permanece aún desconocido, aunque autores como M.J. Kitau (121) sugieren que probablemente sea debido a una rápida multiplicación de las células parenquimáticas del hígado dañado, como resultado de una reversión hacia el estado embrionario.

No obstante, existe controversia respecto a este riesgo potencial en portadores crónicos, ya que autores como Lee y col. (122) sugieren que la determinación de AFP en pacientes con otras enfermedades crónicas de hígado pero con el AgHBs negativo, "predice"

de forma más exacta el diagnóstico temprano del carcinoma hepatocelular que en los pacientes con el AgHB_s positivo. Además, Lohiya y col. (123), en un estudio realizado con 714 retrasados mentales portadores del AgHB_s, no observan una clara correlación entre niveles elevados de AFP y el estado de portador.

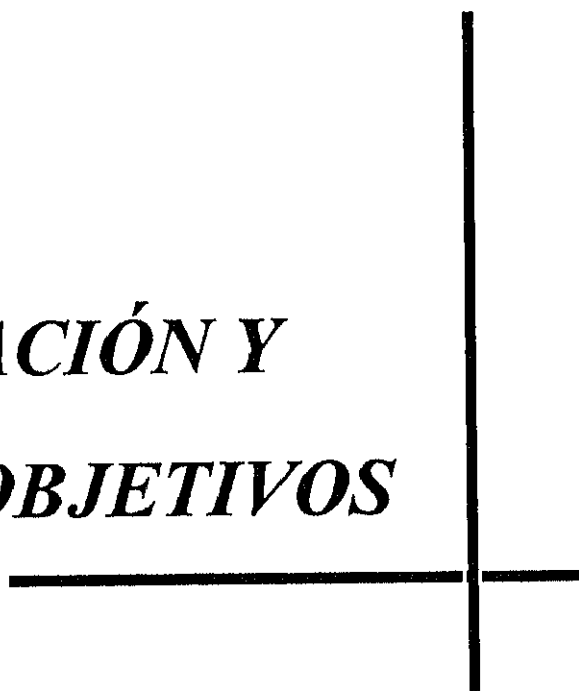
N. Gheorghe observó en pacientes con cirrosis niveles altos de AFP, incluso mucho más elevados que los hallados en hepatitis crónicas (124). T. Harada y C. Fabris (125,126), ambos de forma independiente, sugirieron que estos pacientes presentan un riesgo considerable de sufrir carcinoma hepatocelular. R. Furukawa (127) comprobó, además, que este riesgo estaría acentuado si los niveles de AFP variaban de una forma fluctuante, siempre rebasando los límites normales (dientes de sierra) .

Además de la hepatitis crónica y la cirrosis, el alcohol y el tabaco son factores de riesgo para el carcinoma hepatocelular. Hideaki Tsukuma y col (128) demuestra que en pacientes con hepatitis crónica no existen asociaciones significativas entre el alcohol y el tabaco con el riesgo de padecer cáncer hepático. Sin embargo, en pacientes afectados de cirrosis, este riesgo se encontraba significativamente aumentado en fumadores y en antiguos bebedores (al presentar este tipo de pacientes niveles elevados de AFP). Por el contrario, no fumadores y grandes bebedores actuales no presentaban riesgo, o éste era pequeño.

De estos estudios, junto con los de Adami y col (129), se deduce que el alcohol es un potente carcinógeno hepático, al producir el desencadenamiento del hígado sano hacia el cirrótico, mientras que el tabaco estaría implicado en el desarrollo del carcinoma hepatocelular en el hígado cirrótico, es decir, una vez ya establecida la degeneración hepática, y no en un periodo anterior.

JUSTIFICACIÓN Y

OBJETIVOS



La enfermedad cancerosa constituye la primera causa de mortalidad en la población europea entre 35 y 65 años (130). La OMS señala, en una estimación aproximada, que en el año 2.000 la mortalidad anual rondará los 8.000.000 (131). Es, por tanto, la enfermedad más temida que reúne, en sí misma, toda una serie de características especiales que le otorgan un carácter singular.

Una de las características más destacadas de las enfermedades de tipo neoplásico es su diversidad en cuanto a la forma de presentación, morfología celular, curso evolutivo natural y respuesta al tratamiento. Estas diferencias morfológicas y estructurales van acompañadas en las células por cambios metabólicos funcionales, muchos de los cuales pueden ser detectados a nivel periférico. Esto constituye la base de lo que se conoce hoy día como "marcadores tumorales".

Durante las dos últimas décadas, la Medicina y la Biología han tratado de definir marcadores biológicos que permitan identificar a los pacientes portadores de procesos tumorales y, en la medida de lo posible, conocer su patología de forma más rápida y simple que mediante métodos morfológicos (radiología, histopatología...etc.), siendo el área de los marcadores tumorales y, en particular, la AFP (marcador tumoral clásico desde 1964) una de las más interesantes dentro de la Oncología médica y biológica.

Por tanto, son varias las razones que me han impulsado a realizar este trabajo:

Por un lado, se relaciona actualmente a la AFP como marcador tumoral exclusivamente hepático y de tumores de células germinales de ovario y de testículo no seminomatoso (tumores que derivan de tejidos sintetizantes de AFP durante la ontogénesis), desconociéndose, sin embargo, su utilidad como marcador tumoral en otros procesos neoplásicos, tales como: cáncer de pulmón, linfomas, mielomas, tumores no germinales...etc. Además, se ha demostrado que también, durante el desarrollo embrionario, se sintetiza AFP en el tracto gastrointestinal fetal, sin embargo, aunque existen algunos datos sobre la presencia de niveles elevados de AFP en estas patologías, hay que reconocer

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

que, en la mayoría de los casos, se trata de observaciones aisladas que no permiten establecer conclusiones definitivas sobre la utilidad, o no, de la determinación de AFP en este tipo de neoplasias digestivas.

Por otro lado, el cáncer de mama es, en la actualidad, la neoplasia de mayor incidencia en mujeres, siendo considerada, además, como una enfermedad crónica, en donde el diagnóstico precoz reduciría bruscamente la tasa de mortalidad. A pesar de que autores como Loganath y col (132) apuntaran ya, en 1988, que los diferentes niveles de AFP encontrados en tumores mamarios podrían estar relacionados con el grado de invasión y extensión tumoral, en la actualidad, no existen trabajos que reconozcan la eficacia de AFP como marcador tumoral de esta patología, por lo que la utilidad, o no, de AFP en cáncer de mama no esta suficientemente aclarada.

Por otra parte, la mayoría de los enfermos oncológicos fallecen a causa de la generalización de su proceso neoplásico, con el desarrollo, en muchos casos, de metástasis a nivel hepático. Por tanto, una elevación muy brusca de los niveles de AFP podría ser el primer parámetro de aviso, incluso antes de presentar sintomatología, de la posibilidad de metastatización hepática.

Y finalmente, se conocen elevaciones de AFP en algunos procesos hepáticos benignos como: portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs+) y cirrosis, pero se desconocen datos acerca de la utilidad, o no, de AFP en otras patologías hepáticas benignas, tales como: hígado graso y hepatitis alcohólica.

Por todo ello, con la realización de esta Tesis Doctoral se proponen los siguientes objetivos:

1. Determinación de AFP en otros procesos tumorales de diversa etiología, en los que no se hubieran descrito anteriormente elevaciones claras de AFP. Esto permitiría diferenciar claramente qué tipo de neoplasia es, o no, productora de AFP.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. Comprobar si en neoplasias del tracto gastrointestinal se produce una síntesis elevada de AFP, lo que permitiría utilizar a la AFP como marcador tumoral idóneo de estas patologías.
3. Analizar el valor de AFP como marcador tumoral, no sólo en el diagnóstico precoz del cáncer de mama, sino también en el seguimiento de pacientes diagnosticadas con anterioridad, para conseguir de esta forma, la prevención de eventuales recidivas.
4. Determinación de AFP en pacientes que, por el tipo de tumoración primaria existente, pueden presentar riesgo de metastatización hepática. Esta determinación aportaría una mayor información sobre el estadio de desarrollo del proceso degenerativo e incluso serviría de utilidad en la "prevención" posterior de la posible diseminación hepática.
5. Estudiar la evolución de los niveles de AFP en procesos oncológicos en función del tipo de tratamiento administrado, para poder observar así la diferente respuesta del paciente al tratamiento instaurado.
6. Analizar los niveles de AFP en algunos procesos tumorales benignos, para contrastarlos con los niveles observados en los procesos tumorales malignos.
7. Determinación de AFP en portadores crónicos del AgHBs. De este modo podría confirmarse el riesgo existente en estos pacientes de carcinoma hepatocelular, riesgo ya observado por otros autores y no aceptado aún universalmente.
8. Estudiar los niveles de AFP en una población de individuos alcohólicos, que muestren, o no, signos claros y evidentes de hepatopatía alcohólica. Este estudio ayudaría a prevenir y minimizar el desarrollo del actual estado clínico del enfermo hacia otro de peor pronóstico e incluso de carácter neoplásico.

MATERIAL Y

MÉTODOS



I. PATOLOGÍAS DE LAS POBLACIONES ANALIZADAS

Se realiza a continuación una breve descripción de las patologías objeto de estudio en esta Tesis Doctoral:

I.1 PROCESOS ONCOLÓGICOS

Los procesos oncológicos se dividen conforme a la patología neoplásica existente en:

1.1. CÁNCER DE PULMÓN.

El cáncer de pulmón es la enfermedad neoplásica más frecuente y con mayor mortalidad en el mundo occidental (133) (más del 80% es atribuible al consumo de cigarrillos) (134). Los tipos histológicos más frecuentes, que constituyen más del 90% de estos tumores, se originan en el epitelio traqueo bronquial (135). La clasificación habitual, dada por la OMS, se recoge en la **tabla I.**

TABLA I. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE TUMORES MALIGNOS PLEUROPULMONARES (OMS)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">* Carcinoma epidermoide (escamoso).* Carcinoma de células pequeñas.* Adenocarcinoma (con o sin mucina).<ul style="list-style-type: none">1. Broncogénico.2. Broncoalveolar.* Carcinoma de células grandes.* Mixto epidermoide y adenocarcinoma.* Tumores carcinoides.* Tumores de glándulas bronquiales.* Tumores papilares del epitelio superficial.* Tumores mixtos y carcinosarcomas.* Sarcomas.* Inclasificables. |
|--|

Los cuatro primeros tipos constituyen el conjunto de tumores malignos de pulmón de importancia en la práctica clínica y a ellos nos ceñiremos en su descripción (133).

- **Carcinoma de células escamosas.**

Suele originarse en los bronquios de grueso calibre y tiende a crecer hacia el tronco principal. La invasión local y linfática regional ocurre precozmente en el curso del proceso. También es frecuente la diseminación metastásica.

- **Carcinoma de células pequeñas.**

Suele originarse en zonas del epitelio bronquial, en los bronquios segmentarios y subsegmentarios. En general, se extiende a lo largo de la submucosa para invadir los tejidos adyacentes. Es notable su gran capacidad de metastatización precoz, tiene un crecimiento rápido y es el de peor pronóstico.

- **Adenocarcinoma.**

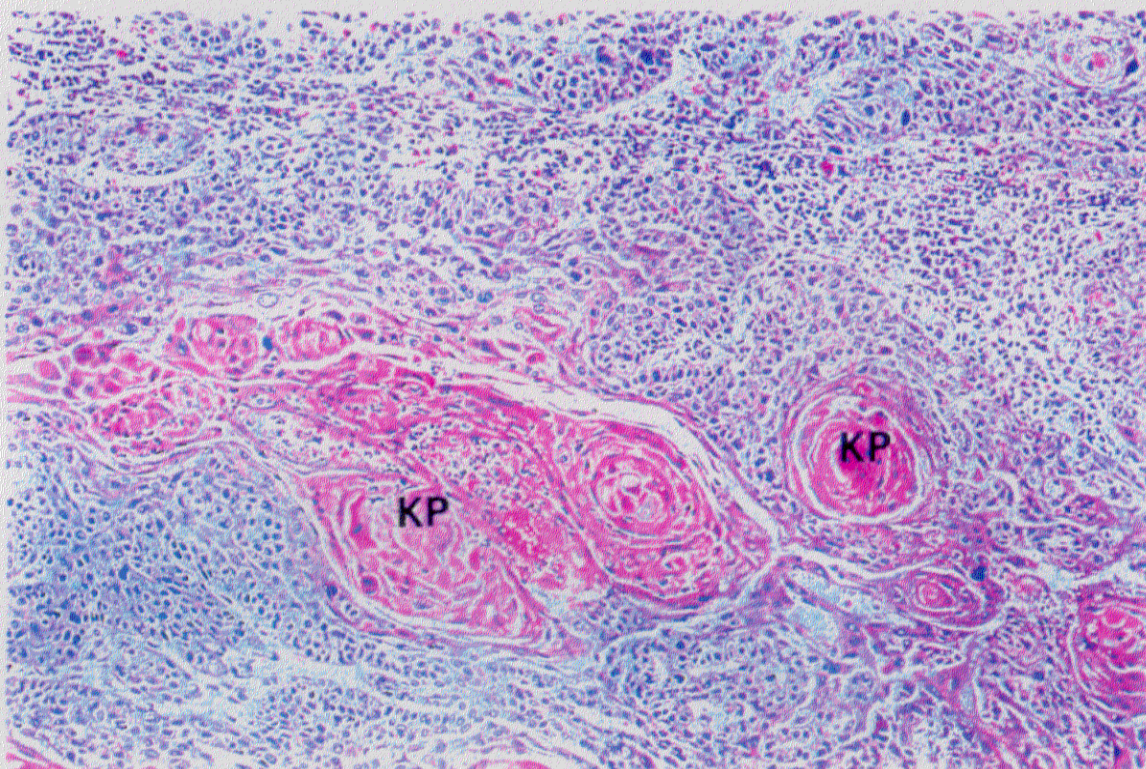
Tumor primario maligno más común del pulmón, suele originarse en la periferia, a veces distal a los bronquios segmentarios y subsegmentarios, o incluso en forma de depósitos subpleurales. La afectación de la pleura aparece casi en la mitad de los casos, mientras que la afectación linfática es menos frecuente.

El adenocarcinoma pulmonar parece haber experimentado el mayor incremento en frecuencia, en especial, en mujeres, siendo además el cáncer que con más frecuencia se desarrolla en personas no fumadoras.

- **Carcinoma de células grandes.**

Suele asentarse en localizaciones más periféricas que el carcinoma de células escamosas y la afectación de pleura y ganglios linfáticos ocurre también con mayor frecuencia que en éste (50%). En general, alrededor de los 2/3 del conjunto total de pacientes se hallan fuera de posibilidad quirúrgica.

Desde el punto de vista histológico, los distintos tipos de neoplasias pulmonares tienden a variar ampliamente según el grado de diferenciación, como se puede apreciar en la **figura 9. Microfotografías a y b (136).**



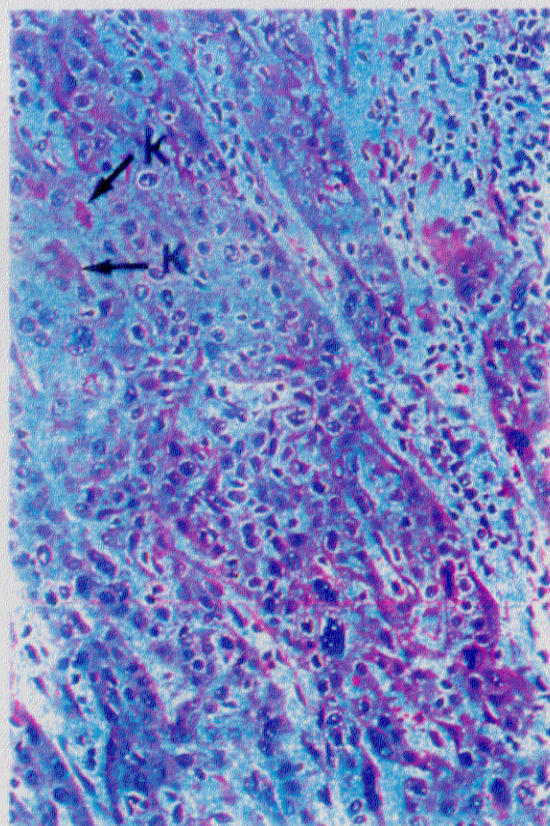
(a)

Fig. 9. Carcinoma bronquial de células escamosas:

(a) bien diferenciado.

(b) indiferenciado.

Los tumores bien diferenciados (figura 9, microfotografía a), tienen características citológicas similares al estrato germinativo del epitelio escamoso estratificado normal; las células son grandes, eosinofílicas y ligeramente fusiformes. Los núcleos presentan un grado moderado de pleomorfismo y las figuras mitóticas no son muy abundantes. Las células están generalmente dispuestas en anchas láminas y grandes grupos, y a muy gran aumento pueden ser visibles los puentes intercelulares (típicos de las células germinales normales). El hecho más característico de los carcinomas escamosos bien diferenciados es la formación de queratina que puede verse en el interior de las células individuales, pero con más frecuencia formando masas laminadas de color rosa conocidas con la denominación de perlas de queratina (K.P en la microfotografía a). En contraste, los carcinomas escamosos mal diferenciados, como se puede apreciar en la microfotografía b, han perdido gran parte de su parecido con las células germinales normales, y tienen una relación núcleo citoplasma elevada. La formación de perlas de queratina no se ve, aunque puede estar presente en la queratinización (K) en las células individuales. En muchos carcinomas escamosos anaplásicos la única evidencia de la célula de origen pueden ser los puentes intercelulares (visibles a gran aumento). Según P.R.Wheater y col. Neoplasia. En Histopatología Básica. Texto y Atlas en color. Ed.JIMS p 52 (1986).



(b)

Diseminación.

El cáncer de pulmón de células pequeñas (microcítico) metastatiza preferentemente hacia: ganglios linfáticos, hígado, SNC, huesos, médula ósea, glándulas adrenales y páncreas. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (epidermoide, carcinoma de células grandes, y el adenocarcinoma) se disemina principalmente hacia cualquier órgano o sistemas del cuerpo: glándulas suprarrenales, hígado, huesos, cerebro,...etc. (137).

Tratamiento.

La estrategia más adecuada en el cáncer microcítico de pulmón es la combinación de quimioterapia (tratamiento básico fundamental) y radioterapia torácica. La cirugía, como pauta terapéutica, no es aconsejable, debido a que, en la mayoría de los casos, el cáncer microcítico de pulmón es una enfermedad de localización diseminada.

El tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas depende del estadio de la enfermedad. La cirugía (lobectomía o neumectomía) es aplicada en estadios iniciales (I y II), mientras que en estadios más avanzados se suelen realizar (además de cirugía, en aquellos casos en que sea posible) tratamientos sistémicos combinados de radioterapia y/o quimioterapia (137).

1.2. LINFOMAS

Los linfomas son enfermedades malignas que se originan en el sistema linforreticular. Su localización primaria se halla en los ganglios linfáticos, produciendo un agrandamiento de los mismos y dando lugar a adenomegalias. Debido a la amplia distribución en el organismo de las células del sistema linforreticular, los linfomas pueden originarse en otros tejidos (pulmón, aparato digestivo, hueso, testículo y cerebro), distintos a los ganglios linfáticos (138).

Se dividen en dos grandes grupos:

A). Linfomas Hodgkin:

El diagnóstico de los linfomas Hodgkin se basa en el hallazgo, a nivel microscópico, de la célula denominada "Reed-Sternberg": histiocito de 20 a 40 micras, binucleado, con sus nucleos enfrentados (célula en espejo), presenta uno o varios nucleolos, la cromatina es granulosa y desplazada, en parte, hacia la periferia (139).

Se distinguen 4 tipos histológicos:

- predominio linfocítico
- esclerosis nodular
- celularidad mixta
- depleción linfocítica

En la mayoría de los casos (85-90%), la enfermedad de Hodgkin comienza en los ganglios linfáticos. La diseminación es por vía linfática y de una forma ordenada. La diseminación hematológica es tardía (140).

B). Linfomas no Hodgkin:

Derivan fundamentalmente de los linfocitos (linfomas linfocíticos), son de estirpe monoclonal y se originan en las células linforreticulares en diferentes estadios de su desarrollo. El 80% derivan de células de estirpe B, el 5% de las células T, y el resto son indiferenciados. Los linfomas linfocíticos se clasifican, según el patrón de crecimiento en: folicular y difuso y, según el tamaño celular, en: variedad de células pequeñas y grandes. Los linfomas no Hodgkin se diseminan por vía hemática (a diferencia de los Hodgkin que se diseminan preferentemente por vía linfática) (138).

Tratamiento

El 75% de los pacientes con linfomas Hodgkin se pueden curar con la terapia adecuada. En los linfomas no Hodgkin el pronóstico ha mejorado, siendo algunos casos curables. Es necesario conocer en ambos la extensión (estadio) de la enfermedad, ya que el

diagnóstico de extensión determina la estrategia terapéutica (138). Esto es aplicable sobre todo al linfoma Hodgkin, pues el tratamiento del linfoma no Hodgkin depende fundamentalmente del tipo histológico presentado.

Para la enfermedad de Hodgkin se utiliza la clasificación por estadios de Ann Arbor (tabla II), aplicada también en los linfomas no Hodgkin.

TABLA II. ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN (Ann Arbor) (138)

| | |
|----------------------|---|
| <i>Estadio I</i> | Afectación de una única región ganglionar (I), o una localización extra linfática única (Ie). |
| <i>Estadio II</i> | Afectación de dos o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma (II), o afectación localizada de un órgano o lugar extralinfático y más de una región ganglionar al mismo lado del diafragma (Ile). |
| <i>Estadio III</i> | Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), las cuales pueden acompañarse de afectación esplénica (IIIs), o por afectación localizada de un órgano extralinfático (IIIe), o ambos (IIIse). |
| <i>Estadio IIIA2</i> | Afectación de ganglios abdominales bajos con o sin ganglios abdominales altos. |
| <i>Estadio IV'</i> | Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos o tejidos con sin participación de ganglios linfáticos. |

Cada estadio se divide en dos categorías (AyB): Los B son pacientes con síntomas sistémicos (pérdida de peso del 10% o más, en los últimos 6 meses, fiebre superior a 38°C, sudores nocturnos), los que carecen de ellos son los A.

La enfermedad de Hodgkin es tratada (estadios IA y IIA) con telecobaltoterapia en grandes campos de irradiación. El tratamiento más adecuado para los pacientes con estadios IB, IIB y IIIA2 está todavía en investigación, sugiriéndose la administración de 3 a 6 ciclos de quimioterapia en un periodo inicial, o a continuación de la radioterapia. Para pacientes en estadios IIIA, el tratamiento consiste en radioterapia, poliquimioterapia o ambos. Los pacientes con estadios IIIB y IV son tratados con poliquimioterapia (138).

En los linfomas no Hodgkin, es necesario hacer cirugía en los casos con afectación gástrica, realizando la esplenectomía cuando esté afectado de forma exclusiva el bazo. En general, para linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad con estadios I y II se aplica radioterapia, mientras que para estadios III y IV solo se administra tratamiento sintomático. Para los casos de grado alto e intermedio se administra quimioterapia (138).

Recientemente, se está intentando retrasar o prevenir las recaídas, en particular en linfomas foliculares, incluyendo en el tratamiento modificadores de la respuesta biológica como el alfa-interferón.

1.3 MIELOMAS

Mieloma múltiple significa literalmente "tumores múltiples de la médula ósea" y es el resultado de la expansión clonal de células linfoides B orientadas a diferenciarse hacia células plasmáticas. Es, por tanto, un tumor maligno de células plasmáticas (plasmocitoma maligno) que presenta afectación solitaria, multifocal o difusa. A nivel histológico, se aprecia en la médula un incremento del número de células plasmáticas en relación con la médula normal (141).

En el mieloma múltiple, sólo se acumula anormalmente una clase de moléculas de inmunoglobulina, moléculas idénticas y producidas por la descendencia de una sola célula, que se multiplica de forma independiente (142). Los descendientes de esta única célula reciben el nombre de "clono". Las proteínas del mieloma múltiple se denominan monoclonales, al ser un solo clono celular el responsable de su producción.

Diseminación

Las células mielomatosas infiltran la médula ósea. No obstante, la destrucción significativa de la médula normal (formadora de sangre) se produce en un estadio tardío cuando la implantación en la médula ósea de las células plasmáticas neoplásicas es cuantiosa (141).

Tratamiento

Los pacientes que, excepcionalmente, presentan un plasmocitoma localizado deben ser tratados con radioterapia o cirugía. Durante años el tratamiento estándar de esta

enfermedad ha consistido en la combinación de *melfalán* y *prednisona* alcanzandose tasas de respuesta del 50-60% (143).

1.4 CÁNCER DE DIGESTIVO

Entre los cánceres digestivos más importantes, destacan:

1.4.a) Cáncer de estómago:

El cáncer de estómago continúa siendo el tumor más frecuente de todos, si se considera globalmente a la población mundial. Entre los factores de riesgo, figuran: el abuso del alcohol, la úlcera péptica y la gastritis crónica. Los varones presentan una frecuencia doble que las mujeres (144).

Aunque el carcinoma gástrico, como se aprecia en la **figura 10. Microfotografía:(a),(b)** (145), puede presentarse en una amplia variedad de morfologías (úlcera maligna, tumor polipoide fungoide, linitis plástica...etc.), desde el punto de vista histológico se trata, en la mayoría de los casos, de un adenocarcinoma. Sus células, como se aprecia en la **Microfotografía (c)** de la **figura 10**, son de forma ovoide, con núcleos oscuros y desplazados hacia un polo por una gran vacuola llena de mucina que ocupa gran parte del citoplasma.

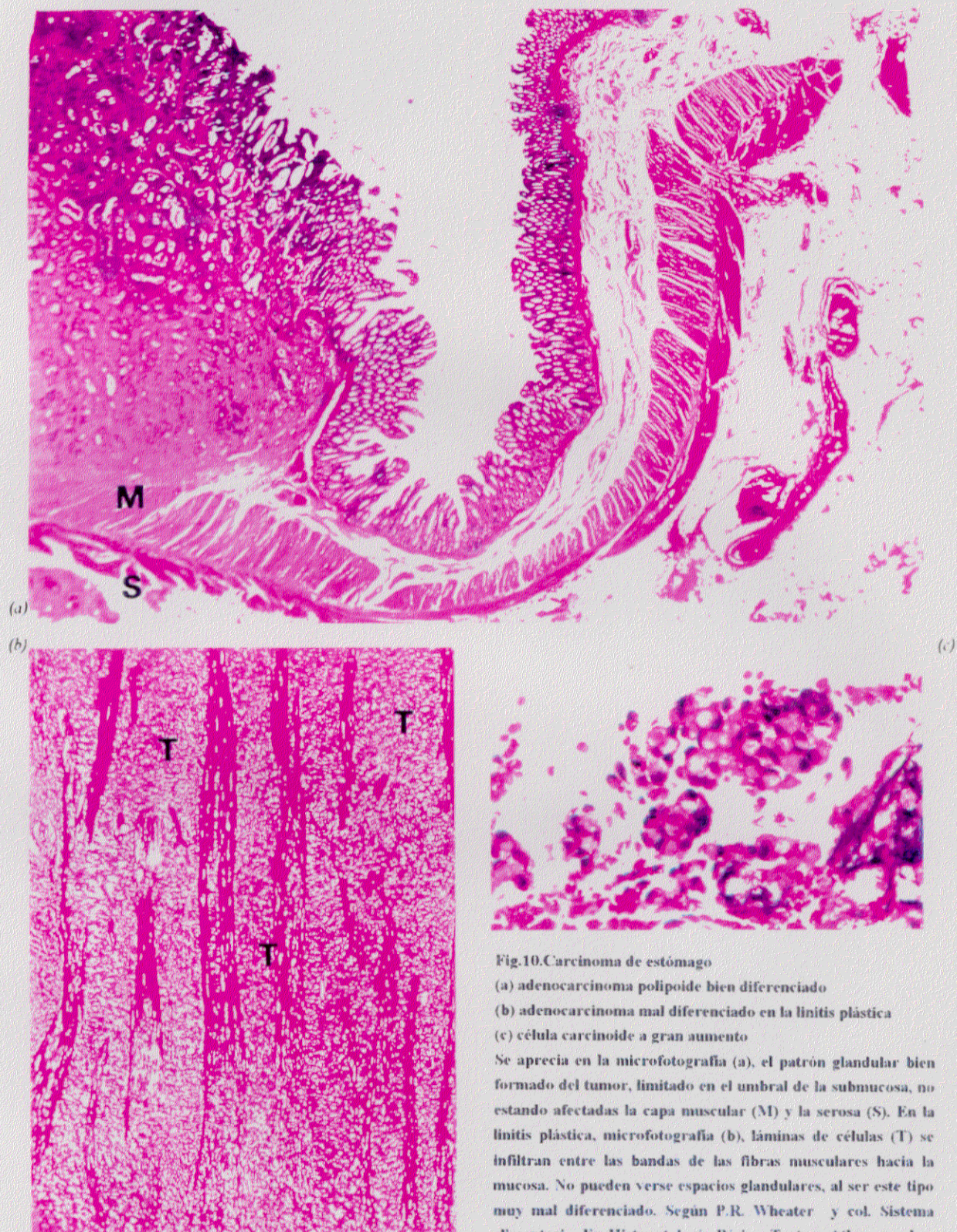


Fig.10.Carcinoma de estómago

(a) adenocarcinoma polipoide bien diferenciado

(b) adenocarcinoma mal diferenciado en la linitis plástica

(c) célula carcinoide a gran aumento

Se aprecia en la microfotografía (a), el patrón glandular bien formado del tumor, limitado en el umbral de la submucosa, no estando afectadas la capa muscular (M) y la serosa (S). En la linitis plástica, microfotografía (b), láminas de células (T) se infiltran entre las bandas de las fibras musculares hacia la mucosa. No pueden verse espacios glandulares, al ser este tipo muy mal diferenciado. Según P.R. Wheeler y col. Sistema alimentario. En Histopatología Básica. Texto y Atlas en color. Ed..JIMS p 104 (1986).

Diseminación

Se distinguen 5 vías de diseminación (146):

- a). Por continuidad: Una vez iniciado el carcinoma, se extiende localmente por la pared del estómago, diseminándose a través de la mucosa y submucosa, e incluso llegando a alcanzar las capas más profundas (muscular y serosa). El crecimiento del tumor por la pared del estómago puede llegar al esófago o al píloro
- b). Por contigüidad: Una vez que el tumor ha atravesado la pared del estómago, puede penetrar a los órganos adyacentes como: páncreas, bazo, colon, hígado y vesícula.
- c). Por vía linfática: Una vez que el tumor llega a la red linfática perigástrica, se produce una diseminación linfática a distancia hacia otros ganglios linfáticos periféricos.
- d). Por vía hematógena: Se produce vía porta, fundamentalmente al hígado; también pueden originarse metástasis pulmonares, óseas y cutáneas. La existencia de una red vascular venosa en la mucosa del estómago puede provocar la diseminación a distancia, aunque no esté afectada la submucosa.
- e). Por diseminación peritoneal: Cuando el carcinoma alcanza la serosa se puede producir una diseminación de las células por la cavidad peritoneal.

Tratamiento

La cirugía (gastrectomía radical subtotal, con extirpación del omento, de los ganglios celíacos y pancreáticos esplénicos) es la única modalidad de tratamiento con intenciones curativas. La radioterapia y quimioterapia adyuvante a la cirugía no aumentan la supervivencia del cáncer gástrico (144).

1.4. b) Cáncer de páncreas:

El cáncer de páncreas se presenta sobre todo en la década de los 60 y 70. Supone el 3% de todos los cánceres. Es más frecuente entre varones que entre mujeres. La incidencia es

mayor en las localizaciones de la cabeza del páncreas que en la cola. Histológicamente, los tumores pancreáticos son adenocarcinomas que derivan del epitelio de los conductos pancreáticos. Mantienen una forma insidiosa de crecimiento, obstruyendo el conducto biliar y con frecuencia indetectables hasta un estadio muy avanzado (144).

Diseminación

Metastatiza tempranamente hacia los ganglios linfáticos regionales (90%), así como sobre los ganglios mediastínicos y supraclaviculares. En el momento del diagnóstico, más de la mitad de los pacientes presentan metástasis hepáticas, más de un 25% afectación peritoneal y un tercio invasión del duodeno con ulceración .

Tratamiento

Son letales, a menos que se originen a partir de las células del ductus biliar intrapancreático inferior, candidatos por tanto, a una resección radical (pancreatectomía y pancreaticoduodenectomía), en los que, a pesar de todo, la supervivencia a los 5 años es inferior al 10% (144).

1.4. c) Cáncer colorrectal:

Mayoritariamente, los cánceres colorrectales se clasifican histológicamente como adenocarcinomas. En 1937, Dukes (147) resaltó el valor pronóstico del grado de diferenciación, clasificándolos en adenocarcinomas bien y mal diferenciados, como se aprecia en la **figura 11** (136). **Microfotografías (a) y (b).**

Actualmente, el estadiaje del carcinoma colorrectal generalmente se realiza de acuerdo con la modificación de Astler-Coller, de la clasificación original de Dukes (148). En general, se considera como estadio A de Dukes a las lesiones que sólo afectan a la mucosa, estadio B a las que afectan a la pared intestinal, estadio C a las que afectan a los linfáticos y estadio D cuando existe la presencia de metástasis a distancia.

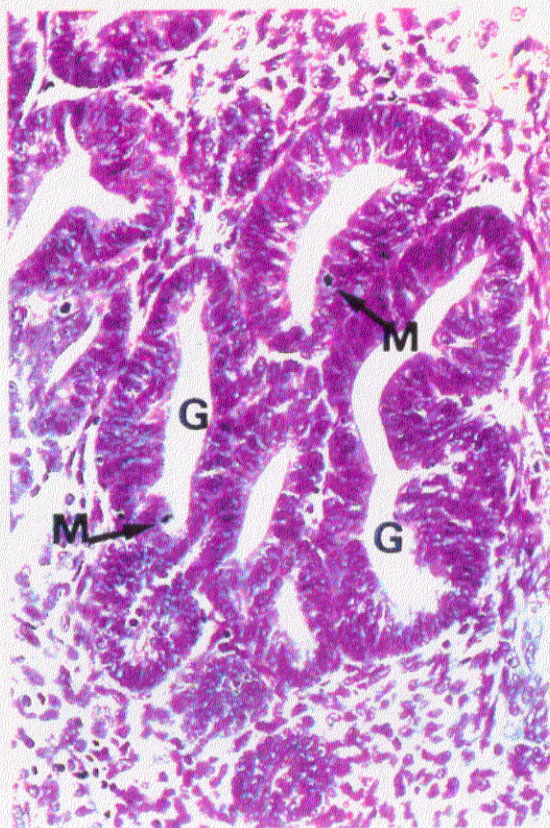
Fig.11 Adenocarcinoma de colon:

(a) bien diferenciado

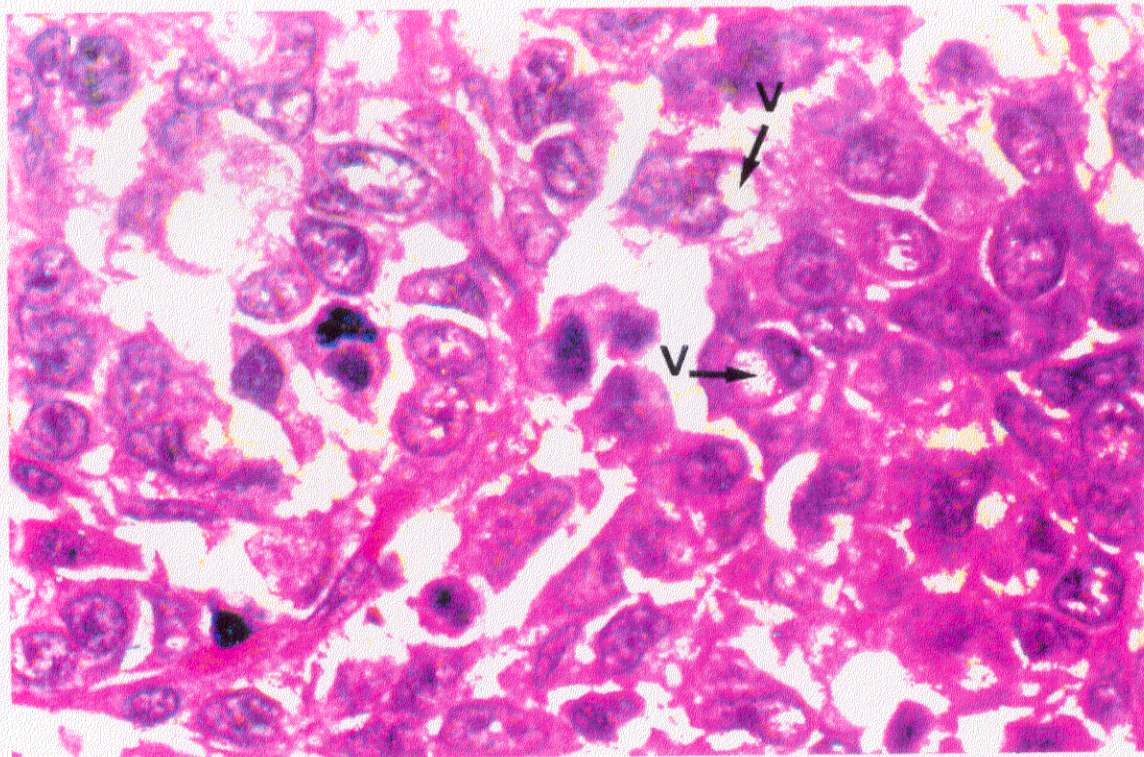
(b) mal diferenciado

La microfotografía (a) muestra un adenocarcinoma bien diferenciado. Presenta un patrón glandular (G) bien formado; las células son hiperclomáticas, presentan una relación núcleo citoplasma alta y se aprecian numerosas mitosis (M). Es el que presenta mejor pronóstico.

En contraste, el adenocarcinoma de colon de la microfotografía (b) no presenta tendencia a mostrar un patrón glandular y las células son extremadamente pleomórficas. La única evidencia de su origen glandular es la presencia de células ocasionales con una gran vacuola secretora (V). En estas células, el núcleo se encuentra desplazado hacia la derecha, "células en anillo de sello". Presenta peor pronóstico. Según P.R. Wheeler y col. Neoplasia. En Histopatología Básica. Texto y Atlas en color. Ed.JIMS.p 54 (1986).



(a)



(b)

Diseminación

El cáncer colorrectal se disemina directamente en los órganos y estructuras adyacentes. La diseminación metastásica se produce por vía linfática y sanguínea, produciendo en este último caso afectación del hígado, pulmones y huesos (144).

Tratamiento

Para los casos libres de infiltración, la cirugía constituye el primer tratamiento de elección en el cáncer de colon. Para los tumores de recto muy pequeños (localizados), se realiza una extirpación o destrucción de la tumoración.

En la enfermedad avanzada, se realizan tratamientos de quimioterapia adyuvantes a la cirugía en el cáncer de colon. En los casos de carcinomas rectales avanzados, la radioterapia preoperatoria y postoperatoria sola, o combinada con quimioterapia, puede ser útil para reducir la incidencia de recidivas locales en pacientes con tumores voluminosos y ganglios afectados (144).

1.5. CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama supone en muchos países (incluso España). La principal causa de muerte en las mujeres (149,150). Cuando el cáncer se halla confinado a la mama, la supervivencia a los 5 años es de más del 90%, mientras que cuando los nódulos linfáticos regionales se encuentran afectados, la supervivencia a los 5 años es de menos del 70% (151). Entre los factores de riesgo más importantes para el cáncer de mama se encuentran: edad (entre 25-65), antecedentes familiares, nuliparidad, menarquia precoz y menopausia tardía....étc. (149). Histológicamente, la mayoría de los tumores malignos de mama (los sarcomas son muy raros) se originan en el epitelio de los lóbulos (carcinoma lobulillar) y en el

de los conductos excretores de la glándula (carcinoma ductal). Se distinguen, fundamentalmente, los siguientes tipos (152):

❑ Carcinoma intraductal no infiltrante:

Se origina en el epitelio de los conductos mamarios y la proliferación de dicho epitelio llena y distiende los conductos. No existe infiltración de las células malignas en el interior del estroma que le rodea y la membrana basal del conducto se encuentra intacta. Las células tumorales son grandes y oscuras, con nucleolos prominentes, pudiendo existir algunas figuras mitóticas anormales.

❑ Carcinoma ductal infiltrante:

Es un carcinoma intraductal con carácter invasivo, infiltra el conducto de origen hacia el interior del estroma fibroso que lo rodea. Supone casi el 90% de todos los carcinomas.

❑ Carcinoma intralobular no infiltrante:

Se origina en el epitelio de las glándulas lobulares mamarias. Las células proliferan y expanden los acinos del lóbulo mamario, aumentando de tamaño. La membrana basal se mantiene intacta.

❑ Carcinoma lobulillar infiltrante:

Las células tumorales rompen las membranas basales de los acinos y salen hacia el estroma, infiltrando el interior del tejido fibroadiposo de la mama.

❑ Carcinoma inflamatorio:

Rápida diseminación a través de los linfáticos, causando edema y enrojecimiento.

❑ Carcinoma de Paget:

Es en realidad un carcinoma intraductal no invasivo que disemina lentamente, llegando a estar infiltrada la epidermis del pezón, areola y piel circundante por células epiteliales pleomórficas con núcleos hipercromáticos y citoplasma claro (152).

Otras variantes histológicas son: carcinoma coloide, tubular y carcinomas papilares; son raros (1% de los casos) y presentan un pronóstico más favorable (149).

Diagnosticado el cáncer, es esencial la evaluación del tamaño tumoral, afectación ganglionar y afectación metastásica (clasificación T.N.M. **Tabla III**) para establecer el pronóstico de la enfermedad y para instaurar el tratamiento más adecuado.

TABLA III. RESUMEN DE LA CLASIFICACIÓN T.N.M. EN EL CÁNCER DE MAMA (149)

| <i>Mama</i> | |
|-------------|--|
| Tis | In situ |
| T1 | < 2 cm |
| T1a | < 0,5 cm |
| T1b | > 0,5 a 1 cm |
| T1c | > 1 a 2 cm |
| T2 | > 2 a 5 cm |
| T3 | > 5 cm |
| T4 | Pared torácica / piel |
| T4a | Pared torácica |
| T4b | Edema de piel / ulceración / nódulos satélites en la piel de la misma mama |
| T4c | Cuando es T4a y T4b |
| T4d | Carcinoma inflamatorio |
| N1 | Metástasis en ganglios regionales ipsilaterales móviles. (Axila movable) |
| N2 | Metástasis en ganglios axilares fijos unos a otros, o a otras estructuras. (Axila fija). |
| N3 | Metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna. (Mamaria interna) |
| Mx | No se puede determinar si existen metástasis |
| Mo | No hay metástasis. |
| M1 | Metástasis a distancia. |

Diseminación

El cáncer de mama se disemina, además de por extensión directa (149) por:

-Vía linfática: Las células que han escapado del tumor mamario invaden los ganglios claviculares y posteriormente entran en la circulación venosa. Además de metastatizar en la axila, las células tumorales pueden diseminarse en los ganglios de la mamaria interna, desde donde pueden infiltrarse hacia los ganglios mediastínicos.

-Vía sanguínea: La diseminación hematógena tiene preferencia por ciertos órganos o sistemas: hueso, pulmón, hígado y cerebro.

Tratamiento

Ha de ser planificado de acuerdo con el estadio de la enfermedad, la presencia o no de receptores de estrógenos/progesterona y el estado menstrual de la paciente. Se utilizan combinaciones de: cirugía (mastectomía, con o sin disección axilar), tratamientos adyuvantes (radioterapia y/o quimioterapia) y hormonoterapia, con el fin de disminuir o eliminar la secreción de estrógenos (153).

1.6. GLIOMAS.

Los gliomas derivan de las células de glía, representan aproximadamente el 45% de todos los tumores intracraneales (154), entre los que se encuentran (155):

• Astrocitomas:

Neoplasias más frecuentes del S.N.C. Los astrocitomas de adultos son preferentemente hemisféricos, mal delimitados, de conducta agresiva y con tendencia a la malignización progresiva. Su mayor frecuencia es en la quinta década y en las localizaciones frontal, frontoparietal y temporal. Histológicamente, están constituidos por astrocitos diferenciados en sus distintas variantes morfológicas (fibrilares y protoplásmicos), presentan núcleos atípicos e hiperocrómicos. Se clasifican según su histología en grados: *grado I* (no presentan núcleos atípicos, células dispuestas laxamente), *grado II* (algunas atípicas y aumento de celularidad) y *grado III y IV* o *astrocitoma maligno* (atípicas en forma de grandes aberraciones nucleares, alta densidad celular, frecuentes figuras de división, focos de necrosis y hemorragia). Los astrocitomas de tipo juvenil (benignos) son tumores bien diferenciados y muy maduros, de límites bien definidos y de localización preferente en estructuras de la línea media y el cerebelo. Histológicamente, se caracteriza por la ausencia prácticamente total de atípicas y por su falta de homogeneidad. Destaca un tipo especial de astrocitoma, el **Glioblastoma multiforme**: Tumor más indiferenciados y agresivo de entre los de estirpe astrocitaria, su evolución es más rápida y su edad media de presentación es en la sexta década (con una frecuencia superior a los astrocitomas). Histológicamente, se aprecia un gran pleomorfismo celular, atípicas frecuentes, proliferación vascular glomerulode..etc.

• Meduloblastoma:

Representa el 4% de todos los tumores intracraneales. Acerca del origen del meduloblastoma se cree que proviene de células de la capa granulosa cerebelosa externa que, mediante un mecanismo bipontencial, darían lugar en las capas más profundas del cerebelo a la población de neuronas y de células de neuroglía (156). Tumor propio del cerebelo. Se distinguen dos formas anatomoclínicas fundamentales:

La forma central, de localización vermiana, alcanza con frecuencia el IV ventrículo, se da fundamentalmente en la primera década de la vida, y la forma lateral de los hemisferios cerebelosos es menos frecuente y más propia de edades avanzadas. Histológicamente, los meduloblastomas son tumores pobremente diferenciados, constituidos por células redondas o fusiformes, de citoplasma escaso y de núcleos densos con frecuentes mitosis.(155).

• Ependimomas:

Tumores que derivan de las células ependimarias que tapizan los ventrículos del cerebelo y del canal vertebral. Su localización es preferentemente ventricular y espinal, pueden afectar a cualquier grupo de edad. Tumores de crecimiento lento, normalmente benignos. Histológicamente, presentan células pequeñas y teñidas, dispuestas alrededor de los vasos sanguíneos, aspecto que recibe el nombre de "*patrón enseudoroseta*".

y que representan el 100% de los gliomas en la muestra analizada.

Diseminación

Los meduloblastomas presentan tendencia a invadir el tronco del encéfalo y los hemisferios cerebelosos. A veces metastatizan a través del líquido cefalorraquídeo (154). Los ependimomas pueden diseminarse en el canal medular (157).

Tratamiento

El tratamiento más efectivo para astrocitomas, meduloblastomas y ependimomas, siempre que sea factible, es la resección total seguida de radioterapia. La quimioterapia prolonga sólo de forma mínima la supervivencia. En los casos de meduloblastomas, al ser un tumor muy radiosensible, después de la cirugía se aconseja incluir irradiación del cerebro, médula espinal y fosa posterior. La adición de quimioterapia aumenta las posibilidades de supervivencia en pacientes con alto riesgo de recidivas (157).

1.7. CÁNCER UROLÓGICO

Entre los principales tumores malignos de estirpe urológica, destacan los que afectan al riñón y vejiga urinaria.

1.7.a) Cáncer de riñón

Las tasas más altas para el carcinoma renal se han detectado en Canadá y en algunos registros de los Estados Unidos, así como en países occidentales y nórdicos de Europa. Por el contrario, tasas más bajas se han observado en América Latina y Asia. Los varones presentan una incidencia doble con respecto a las mujeres, figurando como factor de riesgo considerable el abuso del tabaco (158).

Histológicamente, el tumor maligno más común en el riñón es el adenocarcinoma renal, que deriva del epitelio tubular renal. Las células tumorales son grandes y de forma poligonal, con citoplasma claro (por acumulación de glucógeno y lípidos), o con citoplasma granular y teñido (más parecido al epitelio tubular del cual proceden) (159).

Diseminación

La infiltración capsular es corriente y puede existir también diseminación (159):

-Via hematológica: Es frecuente la diseminación hematológica vía vena renal y cava inferior. La invasión vascular comienza en la delgada pared de las venas tributarias en el interior del parénquima renal, va creciendo hasta alcanzar la luz de la vena renal principal, y desde aquí el tumor puede extenderse hacia el interior de la vena cava inferior.

-Via linfática: Los linfáticos pueden estar también infiltrados alrededor de la vena cava, pedículo renal y aorta (158).

Tratamiento

El tratamiento de elección es la cirugía, e implica una intervención radical (158).

1.7. b) Cáncer de vejiga urinaria

El cáncer de vejiga representa el 70% de los tumores malignos del aparato urinario y el 10% de todos los casos de cáncer. Aumenta en todos los países industrializados y afecta principalmente a hombres, con edad superior a los 70 años. Como factor de riesgo importante destacan el tabaco y la exposición a ciertas aminas aromáticas (160).

El sistema colector urinario está recubierto de un tipo de epitelio especializado conocido como epitelio transicional o urotelio, por lo que, histológicamente, la mayoría de los tumores uroteliales vesicales (90%) son carcinomas de células transicionales, con aproximadamente un 6-8% de carcinomas escamosos y un 2% de adenocarcinomas (161).

Diseminación

En general, el cáncer de vesícula invade y se extiende a las áreas adyacentes y subyacentes, y se disemina a distancia fundamentalmente mediante:

- Via linfática: suele ser la forma más precoz y frecuente de extensión extravesical.

-Via hematológica: suele ser más tardía y, en orden de preferencia, por: pulmón, hígado, hueso, peritoneo y sistema nervioso central (162).

Tratamiento

El tratamiento de elección en el cáncer vesical consiste en (160):

- Extirpación, es el tratamiento principal.
- Radioterapia, como alternativa a la cirugía en pacientes que quieran conservar la vejiga.
- Quimioterapia, se utiliza aplicada localmente en el carcinoma superficial y, de forma sistémica, en la enfermedad avanzada (158).

1.8. CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

Entre los tumores malignos más importantes del aparato reproductor masculino, destacan:

1.8.a) Cáncer de testículo:

Los tumores testiculares pueden surgir de las células germinales (abarcen el 92%, por lo que nos centraremos en su descripción), de las células del estroma gonadal, o de células no gonadales (163).

El cáncer de testículo (germinal) representa el 1% de todas las neoplasias malignas del varón. En España, la incidencia anual es de un 1,6 por 100.000 habitantes, siendo el periodo comprendido entre los 20 y 34 años el de mayor índice (163). La criptorquidia es considerada como el factor de riesgo más importante en tumores germinales de testículo, aunque también es aceptado que padres y hermanos de un paciente con tumor germinal presentan seis veces más riesgo que la población general (164).

La clasificación vigente para los tumores germinales de testículo es la aceptada por la OMS (que agrupa a los tumores con un solo tipo histológico y a los tumores mixtos, con 2 o más componentes), tal como se aprecia en la **Tabla IV**.

TABLA IV. CLASIFICACIÓN VIGENTE DE LOS TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO (OMS) (164).

Tumores de un solo tipo histológico.

1. Seminoma: típico, anaplásico y espermatocítico.
2. Carcinoma embrionario: tipo adulto, tipo infantil y poliembrioma.
3. Coriocarcinoma.
4. Teratoma: maduro, inmaduro y con transformación maligna.

Tumores de más de un tipo histológico.

1. Teratocarcinoma (carcinoma embrionario + teratoma).
2. Seminoma + coriocarcinoma.
3. Seminoma + carcinoma embrionario.
4. Carcinoma embrionario + coriocarcinoma.
5. Otras combinaciones.

En clínica oncológica, esta clasificación se reduce fundamentalmente a dos grandes grupos (165):

1. Tumores Seminomatosos (seminoma puro): tumor más común de testículo, con una incidencia alta entre los 30 y 45 años. Histológicamente, el tumor (bien diferenciado) consta de láminas de células poligonales uniformes formando una masa apretada y compacta, con citoplasma claro y un núcleo esférico central. Las células están agrupadas en grumos por finos tabiques fibrosos en los que hay una acumulación variable de linfocitos.

2. Tumores no Seminomatosos (carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma, teratoma y todos los tumores mixtos): se manifiestan alrededor de los 20 años de edad. Histológicamente, se aprecia una intensa necrosis celular y grandes hemorragias.

Diseminación

Excepto el coriocarcinoma (caracterizado por una diseminación hematológica masiva temprana), los tumores testiculares germinales pueden diseminarse (163):

-Vía linfática: Forma inicial de diseminación, con afectación de los ganglios linfáticos cada vez más distantes. La invasión de los ganglios inguinales indica que el tumor ha invadido el escroto, pudiendo ser el resultado de una invasión transescrotal intempestiva.

- Vía hematológica: Menos frecuente, se manifiesta con la aparición de metástasis pulmonares (a través de la vena subclavia), y, en menor proporción, con la afectación del hígado, SNC y huesos.

Tratamiento:

Seminomas: En estadios iniciales, tras la cirugía inicial (orquiectomía,) se irradia con radioterapia de alta energía (25-30 Gy) en ganglios paraaórticos y pelvianos ipsilaterales. Asociada a quimioterapia en la enfermedad avanzada. La cirugía o radioterapia de masas residuales presentes después de la quimioterapia no debe hacerse de rutina, ya que, con frecuencia, estas masas residuales están compuestas de tejido necrótico (16,32).

Tumores no seminomatosos:

Se realizan las siguientes pautas terapéuticas:

-Cirugía: se recomienda realizar en estadios iniciales orquiectomía inguinal radical y linfadenectomía retroperitoneal (debida a la propensión a metastatizar en los ganglios retroperitoneales). En la enfermedad avanzada, se puede realizar cirugía de la masa residual (tratamiento adyuvante en pacientes que, tras una quimioterapia de primera línea, presentan remisión parcial o recidiva) (166).

-Quimioterapia: incuestionable en la enfermedad avanzada (163).

-Radioterapia: no suele utilizarse

1.8.b) Cáncer de próstata:

El cáncer de próstata, en los países occidentales desarrollados, es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en varones de mediana edad y ancianos. En España, se

cifran en unos 3.600 fallecimientos al año. La causa del carcinoma es aún desconocida, siendo mayor su incidencia en varones casados que solteros (167). Histológicamente, se trata, en un 95% de los casos, de un adenocarcinoma que deriva de las células glandulares de los acinos prostáticos (168).

Diseminación

El tumor primario comienza con una masa dura que penetra en los tejidos circundantes, pudiendo afectar al cuello de la vejiga e incluso causar obstrucción uretral. El tumor puede extenderse localmente a estructuras periprostáticas (169), o extenderse (167):

-Vía linfática: Se inicia a través de las cadenas ganglionares obturatriz, iliaca interna y externa. A partir de ahí, puede extenderse hacia la iliaca común y los ganglios paraaórticos.

-Vía hematológica: La localización preferente de metástasis a distancia lo constituyen los huesos (esqueleto axial y apendicular proximal). La afectación visceral (pulmón, hígado, cerebro...etc.) es más tardía e infrecuente.

Tratamiento

El tipo de tratamiento instaurado va a depender no solo del estadio de la enfermedad, sino también de la edad del paciente (en edades superiores a los 70 años suelen descartarse terapias muy agresivas, ya que supone una mayor morbilidad el tratamiento administrado que la evolución espontánea del tumor). Se recomienda, así, una técnica agresiva (prostactectomía radical o radioterapia) en pacientes en los que se calcule una expectativa de vida de más de 10 años y presenten un estadio inicial (tumor incidental o intraprostático) En estadios iniciales, es suficiente la prostactectomía simple (167). En estadios avanzados, tras prostactectomía radical, algunos autores recomiendan la terapia sistémica adyuvante con quimioterapia (170). En la enfermedad diseminada, el tratamiento de elección es la hormonoterapia (desde 1941 se conoce que el cáncer prostático es un tumor hormono-dependiente) (171), con el fin de eliminar la secreción de testosterona (orquitectomía), o de bloquear su acción a nivel de

la célula diana (los fármacos agonistas consiguen el mismo efecto que la orquiectomía y no suponen una acción mutilante).

1.9. TUMORES MALIGNOS DEL APARATO GENITAL FEMENINO

El conjunto de los tumores del aparato genital femenino suponen un 24% de los cánceres en mujeres, segundo grupo en frecuencia (el primer grupo lo constituye el cáncer de mama). Entre ellos, figuran las neoplasias de: ovario, endometrio, vagina (172).

1.9.a) Cáncer de ovario:

Representa aproximadamente un 15%, y pese a tener una incidencia no muy elevada, se constituye en la primera causa de muerte en la mujer por tumores ginecológicos debido a que presentan una diseminación peritoneal muy rápida y precoz (172). Se distinguen dos grandes grupos de tumores ováricos: epiteliales y no epiteliales, como se aprecia en la **tabla V**.

TABLA V. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE OVARIO (OMS)(173)

- | | |
|-----|---|
| 1.- | <i>Tumores epiteliales:</i> -Tumores serosos; Tumores mucinosos; Tumores endometriales; Otros Tumores ováricos (cáncer de células claras, tumor de Brenner, tumores epiteliales mixtos, carcinomas indiferenciados, tumores no clasificados). |
| 2.- | <i>Tumores de células de los cordones sexuales y del estroma.</i> (tumores de las células de Sertoli-Leyding, ginandroblastoma, androblastoma) |
| 3.- | <i>Tumores germinales:</i> (disgerminoma, coriocarcinoma, tumor del seno endodérmico, carcinoma embrionario poliembrioma y teratomas) |
| 4.- | <i>Tumores secundarios:</i> (metástasis). |

Los tumores epiteliales (serosos y mucinosos) constituyen aproximadamente entre un 85-90% de todos los tumores de estirpe maligna del ovario, se manifiestan en mujeres con

edades comprendidas entre los 40 y 70 años y sólo el 10% de los tumores malignos de ovario aparecen antes de los 40 años y, de éstos, las dos terceras partes son de tipo germinal (173).

Las neoplasias serosas y mucinosas pueden desarrollarse como grandes masas quísticas que reemplazan virtualmente al ovario. A nivel microscópico, las neoplasias serosas presentan excreciones papilares que pueden llenar la cavidad quística, presentan una gran atipia celular agrupándose en masas irregulares. Las neoplasias mucinosas muestran células cilíndricas con núcleos grandes y citoplasma lleno de mucina (174).

Diseminación

Las vías de extensión en el cáncer de ovario son fundamentalmente (175):

-Por contigüidad: El crecimiento tumoral infiltrativo afecta a los órganos pélvicos, fundamentalmente al útero, a la superficie serosa posterior y al fondo del saco.

-Vía intraperitoneal: Mecanismo de diseminación más frecuente. Una vez rota la cápsula, se extiende el líquido peritoneal con abundancia de células neoplásicas.

-Vía linfática: Es importante, pudiéndose extender la enfermedad a través de los ganglios linfáticos paraaórticos, mediastínicos y supraclaviculares.

-Vía hematógena: Es infrecuente. Los órganos afectados suelen ser: hígado, pulmón, pleura, riñón, huesos, glándulas suprarrenales, vejiga y bazo.

Tratamiento

El protocolo terapéutico en el cáncer de ovario va a depender del estadio de la enfermedad (175). Así en estadios precoces, el tratamiento de elección consiste en histerectomía total y anexectomía total bilateral (justificada por la elevada incidencia de bilateralidad y de invasión del cuerpo uterino), completada con una adecuada evaluación de la cavidad abdominal completa. Únicamente ante pacientes jóvenes con deseos de descendencia y tumoraciones bien diferenciadas o germinales con características específicas (tamaño tumoral menor a 10 cm., encapsuladas, móviles, sin afectación de estructuras adyacentes...etc.), se

pueden realizar cirugías no tan radicales y más conservadoras (en ambos casos, se ha de realizar un tratamiento adyuvante posterior con quimioterapia o radioterapia).

En etapas avanzadas (mayoría de los casos), la cirugía, siempre que sea factible, no tiene capacidad curativa, sino tan sólo paliativa o citorreductora, consistente en disminuir la masa total de células tumorales a través de una cirugía de "máximo esfuerzo", capaz de obtener una enfermedad residual mínima y encaminada a favorecer el tratamiento adyuvante posterior: radioterapia o quimioterapia (muy sensible, con un número mínimo de 3 ciclos). También se están realizando alternativas como la administración intraperitoneal de agentes antineoplásicos activos contra el tumor (176).

1.9.b) Cáncer de endometrio:

La incidencia media en Europa y Norteamérica es de 15 casos nuevos por cada 100.000 mujeres al año (176).

El cáncer de endometrio se presenta en mujeres de edad avanzada (el 80% de los casos se diagnostican por encima de los 50 años), presentando mayor riesgo las nulíparas y las postmenopáusicas. Se ha descrito la triada: hipertensión, diabetes y obesidad (un sobrepeso de 20 kg., parece multiplicar por diez el riesgo) como características importantes de las pacientes afectas por este tipo de cáncer (172).

Histológicamente, el cáncer de endometrio, generalmente, suele ser un adenocarcinoma bien diferenciado y constituido por células epiteliales semejantes a las del endometrio normal, dispuestas en formaciones de tipo glandular, pero presentando características malignas (172). Los sarcomas uterinos son muy raros, pueden desarrollarse a partir de leiomiomas previos (176).

Diseminación

La propagación del cáncer de endometrio puede efectuarse por (172):

-Contigüidad: Infiltra el miometrio llegando hasta la serosa uterina, pueden afectarse trompas, ovarios, y efectuarse una diseminación peritoneal. En sentido descendente, puede extenderse a cuello uterino y vagina.

-Via linfática: Se efectúa hacia los ganglios pélvicos y directamente hacia los ganglios lumboaórticos (siguiendo las vías de drenaje linfáticas de la trompa y el ovario)

-Via hematógena: Es infrecuente, y, cuando ocurre, metastatiza preferentemente en hígado y pulmones.

Tratamiento

Los principales procedimientos terapéuticos son (176):

En estadios iniciales, la cirugía (histerectomía abdominal con salpingooforectomía bilateral), asociada o no con radioterapia pre o postoperatoria. En enfermedad avanzada, se puede utilizar la radioterapia en los casos inoperables y el tratamiento hormonal con progestágenos, como tratamiento paliativo de la enfermedad metastásica. El papel de la quimioterapia es escaso en la actualidad.

1.9. c) Cáncer de vagina:

La vagina es, después de las trompas, el tracto del aparato genital femenino de más rara afectación por un tumor maligno primitivo, con unas cifras de incidencia que oscilan entre el 0,5 % y el 3 %, sobre el total de los cánceres genitales (172). Aparece, por lo general, en mujeres de más de 50 años, aunque se han encontrado algunos casos en jóvenes cuyas madres fueron tratadas con estilbestrol durante su embarazo (176).

Histológicamente, la gran mayoría de las neoplasias vaginales son carcinomas epidermoides, aunque también pueden aparecer adenocarcinomas que se desarrollan a partir de los restos del conducto de Gartner (176).

Diseminación

La diseminación es tardía, pero puede alcanzar los ganglios de la íliaca externa o hipogástricos. Cuando invade la vulva, pueden afectarse también los ganglios inguinales (176).

Tratamiento

La alternativa terapéutica en el cáncer de vagina comprende, desde la simple resección local (lesiones intraepiteliales y determinados casos de tumores únicos y pequeños en un estadio inicial), hasta la exenteración total o parcial pelviana. La radioterapia es utilizada cuando el tumor queda fuera de consideración quirúrgica, por presentar un estadio muy avanzado (172).

1.10. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Se consideran tumores malignos de cabeza y cuello a aquellos que se originan primariamente en el tracto aerodigestivo superior, cavidades y glándulas anexas y órganos de la audición. Comprenden neoplasias de: cavidad orofaringe, laringe, hipofaringe, nasofaringe, cavidad y senos paranasales, glándulas salivares y oído.

Se excluyen de esta consideración las neoplasias oftalmológicas y primarias de la órbita, las del SNC, los linfomas, los sarcomas, las neoplasias no melánicas de la piel, y los melanomas originados en cualquiera de las regiones que anatómicamente sí pertenecen a la cabeza y al cuello. Tampoco se consideran los tumores de tiroides y paratiroides por estar sistematizados dentro del sistema endocrino (177).

En los EE.UU. y Gran Bretaña, el cáncer de cabeza y cuello representa, aproximadamente, el 5 % del total de los cánceres masculinos y el 2 % de los femeninos. En España, la proporción relativa es parecida, aunque no existen datos exhaustivos al respecto (178). Existen datos concluyentes que destacan al tabaco y al alcohol como factores

de riesgo en los tumores malignos de la cavidad oral, faringe y laringe. Histológicamente, los tumores malignos de cabeza y cuello son generalmente carcinomas epidermoides bien diferenciados (los detalles citológicos se aprecian en la **figura 9. Microfotografía (a)**). Solo un 10% de las neoplasias de cabeza y cuello corresponden a tumores no epidermoides que proceden, predominantemente, de zonas con tejido glandular (178).

Diseminación

Los tumores malignos de cabeza y cuello pueden extenderse (177):

-Por contigüidad: A partir del foco o focos de inicio, el tumor se extiende infiltrando o comprimiendo los tejidos vecinos.

-Vía linfática: Invasión de la red linfática capilar y de los ganglios linfáticos (una mayor o menor riqueza capilar se corresponde con una mayor o menor afectación linfática ganglionar). La diseminación linfática suele seguir un orden sistemático de estaciones ganglionares, con lo que difícilmente se afecta una de ellas sin que lo esté la anterior. Las distintas localizaciones drenan a sus ganglios correspondientes, de éstos generalmente al subdigástrico y, a partir de él, a los ganglios más inferiores.

-Vía hematógena: Tardía y posterior a la afectación linfática. Los órganos principales de asentamiento son: pulmones, hígado y esqueleto (otras localizaciones son raras, pero pueden presentarse).

Tratamiento

Para tumores pequeños, cirugía y radioterapia aisladas son, por lo general, igualmente efectivas, pero para lesiones más avanzadas deben ser ambas combinadas. Con frecuencia, la cirugía es extensa (puede incluir: traqueotomía, vaciamiento ganglionar uni o bilateral, exéresis del tumor primario y reconstrucción plástica). La radioterapia preoperatoria ha sido utilizada para prevenir las recidivas en los márgenes de resección, controlar la enfermedad subclínica tanto en tumor primario como en las zonas ganglionares, convertir un tumor inoperable en

operable, mientras que la radioterapia postoperatoria se utiliza para erradicar la enfermedad residual conocida o sospechada. La quimioterapia y la inmunoterapia son utilizadas esencialmente como terapia paliativa o adyuvante en los tumores avanzados (178).

1.11. OTRAS NEOPLASIAS

Se incluyen en este grupo un conjunto muy heterogéneo de neoplasias que no pueden ser incluídas en los anteriores apartados, y que no serán objeto de descripción debido al tamaño reducido de la muestra analizada. Figuran: melanoma, cáncer paratiroideo, sarcoma Ewing, linfoepitelioma, leiomiosarcoma y angiosarcoma.

I. 2. PROCESOS TUMORALES BENIGNOS

Entre los principales procesos tumorales benignos que afectan a mujeres y a varones, caben destacar:

2.1. MIOMA UTERINO

Tumor benigno del músculo liso miometrial, redondo o asimétrico y capsulado (la expansión gradual del tumor comprime el miometrio de alrededor, conduciendo a la atrofia de las células del músculo liso miometrial normal, dejando solo el estroma colagenótico que se hace compacto y da lugar a la cápsula). Puede producir alteraciones de la micción, defecación y presentar diferentes localizaciones uterinas (cuerpo ó cervix). Los miomas uterinos pueden clasificarse en:

-*Intramural*: si se encuentran dentro de la pared.

-*Submucoso*: debajo del endometrio, apareciendo en la cavidad uterina y causando menorragias o hemorragias prolongadas.

-*Subseroso*: pediculado o dentro del ligamento ancho del útero (179).

Histológicamente, está compuesto por fascículos de células de músculo liso, los tumores mayores pueden presentar también focos de formación de colágeno, principalmente hacia el centro del tumor. Pueden presentar cambios secundarios: colagenización, calcificación (especialmente en aumento con la edad), áreas de degeneración quística llenas de líquido y, muy raramente, cambios sarcomatosos (174).

Tratamiento

Casi siempre estos tumores regresan parcialmente después de la menopausia (hormonodependientes). En ocasiones, es aconsejable la ablación quirúrgica del mioma.

2.2. ADENOMA DE PRÓSTATA

Situación común que afecta a varones en edad avanzada, en la que los componentes parauretrales internos de la próstata sufren hiperplasia nodular glandular, acompañada además de hiperplasia del estroma fibromuscular de la glándula. Los componentes glandulares periféricos de la próstata no están afectados por el proceso hiperplásico, se comprimen y atrofian en su margen externo, mientras que los nódulos redondeados de tejido prostático hiperplásico se sitúan en la parte interna.

En corte longitudinal, la próstata hiperplásica presenta una apariencia microquística nodular. A gran aumento microscópico, los acinos están revestidos por células epiteliales en disposición regular, emitiendo algunas veces pliegues papilares adyacentes y con pequeños núcleos basales. Los acinos adyacentes están separados por una cantidad variable de tejido conectivo fibromuscular (168).

Puesto que el componente parauretral de la próstata está afectado, la compresión de la luz uretral es frecuente, siendo responsable de las características clínicas de esta situación, tales como: polaquiuria, disminución de la fuerza y retraso en la aparición del chorro de la orina, retención de orina, infecciones, hematuria, insuficiencia renal...étc.

Tratamiento

En estado de comienzo y en ausencia de complicaciones, prescripciones higiénicas, digestivas y urinarias, pueden disminuir la congestión pelviana. En los casos de adenomas pequeños y desarrollados dentro de la luz de la uretra, puede realizarse resección endoscópica (180). En etapas tempranas de la enfermedad, el Comité Internacional del Consenso para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna recomienda los alfa-bloqueantes como fármacos de primera elección a corto plazo. A largo plazo, el tratamiento quirúrgico (prostatectomía) es el de elección, (181) valorando en cada caso el estado y situación general del paciente, ya que normalmente se trata de enfermos con edad avanzada.

I. 3. VIRUS DE LA HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus hepatotrope (capaz de penetrar en la célula hepática y producir hepatitis). El virión completo se denomina partícula de Dane y tiene 42 nm. de diámetro. Posee una envoltura externa formada por el llamado antígeno de "superficie" (AgHBs) y un nucleocapside o core con dos sistemas antigénicos: el antígeno del "core" (AgHBc) y el antígeno "e" (AgHBe). Presenta un genoma constituido por DNA de 3,2 kb parcialmente bicatenario y circular, con un enzima importante para la replicación del virus B: la DNA polimerasa (DNAp-VHB) (182).

Cuando la dosis de virus de la hepatitis B es superior a la capacidad de reacción del huésped, o no hay una respuesta adecuada por parte de los macrófagos, el virus penetra en la célula hepática comenzando la enfermedad.

En esta situación, se produciría una *hepatitis aguda* con la aparición en suero de AgHBs, los anticuerpos del antígeno del core (anti-HBc de tipo IgM) y, después de un mes, aparecerán el AgHBe, la DNAp-VHB y el DNA del virus (DNA-VHB). AgHBe, AgHBs y el DNA-VHB se negativizan en el plazo de seis meses, indicando el cese de la replicación vírica y por tanto, la curación de la hepatitis B aguda.

La hepatitis B aguda evoluciona a la cronicidad en el 1-10% de los adultos con infección horizontal (transmisión individuo-individuo) y en el 90% de los recién nacidos infectados verticalmente (transmisión madre-feto). En un 1 por 1000 de los casos se produce una hepatitis fulminante y el enfermo muere. No todas las infecciones agudas por el VHB se acompañan de hepatitis B clínica, de hecho, la mayoría de los pacientes (50-70%) no presentan síntomas, eliminan el virus y aparecen anticuerpos protectores (183).

Dentro de la situación de portador crónico de AgHBs se pueden identificar varias situaciones (182):

- Portador de AgHBs, con anti-HBe +, DNA-VHB en suero y con transaminasas normales. En este caso el pronóstico es excelente y no hay, prácticamente, capacidad de contagio (baja infectividad).

- Portador de AgHBs con alto nivel de replicación viral: AgHBe, AgHBc, DNA-VHB y DNAp-VHB positivos, con capacidad de contagio (alta infectividad). Esta fase puede evolucionar y existir un aclaramiento espontáneo anual del AgHBe (anti-HBe +) que oscila entre el 10-15 %, además puede continuarse con la integración del DNA-VHB en el genoma del huésped.

En términos de anatomía patológica, la hepatitis crónica presenta un espectro de actividad desde severo a progresivo, diferenciándose, únicamente, a partir de los resultados de una biopsia percutánea hepática, y dividiéndose en (184):

- Hepatitis crónica persistente: residual y consecuencia de una hepatitis aguda, presenta infiltración inflamatoria de los espacios portales, con una arquitectura lobular conservada y nada o poca necrosis.

- Hepatitis crónica activa: progresiva, inflamación continuadamente activa extendiéndose por el parénquima hepático, con lesión del hepatocito, produciendo fibrosis progresiva.

Aproximadamente, el 20 % de los pacientes infectados crónicamente por el VHB desarrollan una cirrosis hepática. Sobre esta lesión premaligna puede asentarse con el tiempo un carcinoma hepatocelular.

La infección por VHB es un problema a escala mundial que afecta a más de 300 millones de personas, su transmisión (vía parenteral y sexual) está facilitada por el hecho de que muchos portadores crónicos son asintomáticos, desconociendo su infección y potencial de contagiosidad (183).

Tratamiento

En la hepatitis aguda no se dispone de un fármaco antivírico específico. En la hepatitis crónica, ha demostrado tener una cierta eficacia el *interferón α* (inhibe la replicación) (183).

I. 4. PROCESOS HEPATOTÓXICOS DE ORIGEN ETÍLICO

Los trastornos físicos producidos directamente por la acción tóxica del alcohol son de diversas características, y afectan a diferentes órganos y sistemas (corazón, aparato digestivo, sistema nervioso...etc.). En general, como hepatopatía de origen etílico, se considera toda afectación hepática que de forma gradual va afectando al hígado como consecuencia de una ingesta excesiva de alcohol. Principalmente, destacan:

4.1. HÍGADO GRASO

El hígado graso representa uno de los estadios primarios de enfermedad hepática. Aunque como hepatopatía puede ser considerada benigna y fácilmente reversible, es el resultado de un gran desequilibrio metabólico en el hepatocito.

La ingestión de etanol está asociada con una acumulación de triglicéridos en el hígado. El incremento en hígado de triglicéridos depende teóricamente de tres fuentes principales: de la dieta, llegando al hígado en forma de quilomicrones; de la grasa periférica en forma de ácidos grasos libres y de los lípidos sintetizados en el hígado en los procesos de lipogénesis y esterificación. La causa de esta infiltración grasa es una disponibilidad incrementada de ácidos grasos debida al incremento de una de las fuentes (lipogénesis endógena) y a la disminución de las dos vías de utilización (formación de lipoproteínas y β -oxidación mitocondrial). El resultado será un incremento en la fracción de lípidos hepáticos que son los causantes de la esteatosis originada por el etanol (185).

Macroscópicamente, es un hígado blando, amarillento y algunas veces aumentado de tamaño, con un exceso de grasa en el parénquima hepático (aparición de grasa en forma de

vacuolas), a veces con necrosis, inflamación o fibrosis (178).

Tratamiento

Al ser un proceso reversible, el mejor tratamiento consiste en el abandono del consumo del alcohol.

4.2. HEPATITIS ALCOHÓLICA

Inflamación crónica del hígado con lesiones secundarias causadas por la acción tóxica del alcohol, con o sin esteatosis hepática. Trastorno metabólico más severo que el hígado graso.

A nivel macroscópico, los hepatocitos sufren degeneración, se hacen turgentes y vacuolados (degeneración vacuolar), en algunos casos, el trastorno metabólico puede ser irreversible y algunos hepatocitos sufren necrosis. Algunas células hepáticas acumulan un material eosinofílico denominado "cuerpo hialino de Mallory". Los hepatocitos de alrededor de la vena centrolobulillar parecen ser más vulnerables a la toxicidad del alcohol y, en ciertos individuos, puede apreciarse una fina fibrosis alrededor de las venas centrales.

El abuso prolongado del alcohol puede desencadenar una fibrosis progresiva debido a la necrosis del hepatocito, pudiendo progresar hasta la cirrosis alcohólica (184).

Tratamiento

No existe un tratamiento curativo, muchas veces lo que se intenta es aliviar la sintomatología. Se pueden utilizar, también, derivados de metionina.

4.3. CIRROSIS ALCOHÓLICA

Es el resultado final de la lesión continuada de las células hepáticas por el abuso crónico del alcohol. La proliferación de tejido conjuntivo intersticial, que conduce a la

formación de bandas de fibrosis y lesiones, supone un cambio de estructuración que se evidencia por la formación de nódulos pseudolobulillares (179). El hígado presenta un aspecto granuloso y amarillento debido a la coloración de los acinos por los pigmentos biliares.

Existe normalmente una obstrucción del flujo sanguíneo a través del hígado, desde la vena porta a la hepática, produciendo un incremento de presión en las venas que drenan en la porta, pudiendo dilatarse (varices). La zona más importante de localización de las varices es el esófago inferior, siendo de pared delgada y propensas a romperse, lo que produce consecuencias fatales en el individuo (184).

Tratamiento

Tampoco existe un tratamiento curativo, tratándose únicamente las posibles complicaciones que de estos procesos se derivan (encefalopatía, hemorragia digestiva, ascitis rebelde...etc.) (186).

II. MUESTRA ANALIZADA

Para la realización de esta Tesis Doctoral, se han analizado un total de **654** individuos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 4 y 95 años, de diferentes provincias y que, de acuerdo con la patología que presentaban, se han distribuido en 4 grupos:

- 1. Población de pacientes oncológicos.**
- 2. Población de pacientes con tumores benignos.**
- 3. Población de portadores crónicos del virus de la Hepatitis B.**
- 4. Población de individuos alcohólicos.**

En todos ellos se valoraron los niveles de AFP en suero y/o plasma, mediante métodos inmunoenzimáticos basados en la técnica E.L.I.S.A. Las muestras de sangre entera o suero se obtuvieron de diferentes centros Hospitalarios y Asistenciales, en los que previamente se había diagnosticado y clasificado a estos pacientes según su patología, en donde fueron sometidos a tratamiento, y cuya relación figura a continuación:

- Servicio de Hematología Oncológica del Hospital 12 de Octubre de Madrid.
- Servicio de Oncología del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.
- Unidad de Radiocirugía y Radioterapia del Sanatorio San Francisco de Asis de Madrid.
- Departamento de Hematología del Hospital de la Cruz Roja de Madrid.
- Departamento de Hematología del Hospital San Camilo de Madrid.
- Centro de Vacunación de la Hepatitis B. Servicio Regional de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid.
- Laboratorio Regional de Salud Pública. Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid.
- Centro de Prevención del Alcoholismo. Área de Salud Pública. Ayuntamiento de Madrid.

II. 1. POBLACIÓN DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

Se han valorado los niveles de AFP en un total de 337 individuos, afectos todos ellos de procesos neoplásicos de muy diversa etiología, agrupados en función de la patología oncológica que presentaban, y cuya distribución es la siguiente:

1.1. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE PULMÓN

Se han analizado los niveles de AFP en suero y/o plasma, en un total de 35 pacientes afectos de procesos neoplásicos de origen pulmonar, y cuyas características figuran en la tabla VI.

TABLA VI. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE PULMÓN ANALIZADOS

| histología | nº de casos | edad media | nº varones | nº mujeres | hábito | estadio |
|------------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-----------|
| epidermoide | 19 | 52,7 | 18 | 1 | 19F | 17L 2M |
| adenocarcinoma | 7 | 51,8 | 4 | 3 | 5 NF 2NF | 6L 1M |
| células grandes | 3 | 63,3 | 1 | 2 | 1NF 2F | 2L 1M |
| células pequeñas | 6 | 57,8 | 5 | 1 | 6F | 2L 4M |

F: Fumador; NF: No Fumador; L: Localizado; M: Metastatizado

1.2. PACIENTES AFECTOS DE LINFOMAS

Se han analizado los niveles de AFP en un total de 28 pacientes afectos de linfomas, clasificados en 2 grandes grupos según el tipo de patología presente. La tipología tumoral descrita y las características de los pacientes analizados figuran en la **tabla VII**.

TABLA VII. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ANALIZADA AFECTA DE LINFOMAS

| Tipología tumoral | nº casos | edad media | nº mujeres | nº varones |
|--------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Linfoma Hodgkin | 7 | 53 | 4 | 3 |
| Linfoma no Hodgkin | 21 | 53,6 | 7 | 14 |

1.3. PACIENTES AFECTOS DE MIELOMAS

Se han analizado los niveles de AFP en suero y/o plasma, en un total de 17 pacientes afectos de mielomas, cuyas características se resumen en la **tabla VIII**.

TABLA VIII. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ANALIZADOS AFECTOS DE MIELOMAS

| <u>neoplasia</u> | <u>nº casos</u> | <u>edad media</u> | <u>nº mujeres</u> | <u>nº varones</u> |
|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| mieloma | 17 | 62,5 | 8 | 9 |

1.4. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE DIGESTIVO

Los niveles de AFP fueron analizados en suero y/o plasma en un total de 46 pacientes afectados de carcinomas digestivos clasificados según el origen del tumor primario, cuyas características se describen en la **tabla IX**.

TABLA IX. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ANALIZADOS AFECTOS DE CARCINOMAS DIGESTIVOS

| tumor primario | nº casos | nº varones | nº mujeres | edad (media) | edad (límites) |
|----------------|----------|------------|------------|--------------|----------------|
| estómago | 14 | 10 | 4 | 69,5 | 32-95 |
| páncreas | 1 | 0 | 1 | 50 | 50 |
| colon | 20 | 5 | 15 | 56,7 | 33-83 |
| recto | 11 | 5 | 6 | 59,4 | 46-74 |

La tipología tumoral de los pacientes afectados de neoplasias digestivas se resumen en la **tabla X**.

TABLA X. TIPOLOGÍA TUMORAL EN LA MUESTRA AFECTA DE CÁNCER DE DIGESTIVO

| tipología tumoral | nº casos | estadio | metástasis |
|-------------------|----------|-----------|--|
| estómago | 14 | 11L 3M | 1 ovario y mesenterico 1 generalizada 1 hepática |
| páncreas | 1 | 1L | no |
| colon | 20 | 15L 5M | 3 hepáticas 1 sin determinar 1 hepática y pulmonar |
| recto | 11 | 8L 3M | 1 pulmonar 1 vaginal 1 óseas |

L: Localizado; M: Metastatizado

1.5 PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA

Se han analizado los niveles de AFP en suero y /o plasma, en un total de 95 pacientes afectas de cáncer de mama. Las pacientes sometidas a estudio han sido clasificadas en función del momento del diagnóstico en: **Grupo I** (diagnosticados recientemente y sometidas actualmente a tratamiento, formado por 40 pacientes), y **Grupo II** (diagnosticadas con anterioridad, hace más de dos años, y sometidas actualmente a revisión, formado por 55 pacientes). Las características de la muestra analizada en ambos grupos figuran en las **tablas XI y XII**.

TABLA XI. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA ANALIZADAS. GRUPO I

| rango: edad | n° individuos | estado menstrual. | estadio | histología |
|----------------|------------------|--|---|---|
| 33-43 | 3 | 3 premenopáusicas | 2 localizados 1 metástasis hepática | 2 ca. ductal inf. 1 ca. tubular |
| 44-54 | 13 | 5 premenopáusicas. 8 postmenopáusicas | 12 localizados 1 metástasis hepática y óseas | 1 ca. lobulillar 1 ca. tubular 1 ca. inflamatorio 9 ca. ductal inf. 1 ca. ductal inf. |
| 55-65 | 14 | 1 premenopáusicas 13 postmenopáusicas | 9 localizados 1 metástasis cerebral 2 metástasis pulmonares 2 metástasis óseas | 14 ca. ductal inf. |
| 66-76 | 9 | 9 postmenopáusicas | 9 localizados | 6 ca. ductal inf. 2 ca. lobulillar 1 coloide |
| 77-87 | 1 | 1 postmenopáusica | 1 localizado | 1 ca. ductal inf. |

ca.: carcinoma; inf.: infiltrante

TABLA XII. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA ANALIZADAS. GRUPO II

| rango: edad | nº individuos | estado menstrual | T.N.M | histología |
|-------------|---------------|---------------------|---|--|
| 33-43 | 8 | 8 premenopáusicas | 1T1NoMo;2T2N1Mo 1T2N1Mx;1T3N1Mo | 5 carcinoma ductal infiltrante |
| | | | 1T4N1Mo 1T4N1Mx | 1 carcinoma inflamatorio 1 carcinoma Paget 1 carcinoma medular |
| 44-54 | 10 | 4 premenopáusicas | 2T1NoMo;3T2N1Mo 1T3N1Mo;1T4N2M1 | 7 carcinoma ductal infiltrante |
| | | 6 postmenopáusicas | 1T4N1Mx 1T3N1Mo 1T2N1Mo | 1 carcinoma inflamatorio 1 carcinoma coloide 1 carcinoma medular |
| 55-65 | 19 | 3 premenopáusicas | 3T1NoMo;2T2NoMo 7T2N1Mo;1T2N1M1 3T3N1Mx | 16 carcinoma ductal infiltrante |
| | | 16 postmenopáusicas | 1Tn1Mo;1T4N1Mo 1T1NoMo | 2 carcinoma lobulillar 1 carcinoma intraductal |
| 66-76 | 10 | 10 postmenopáusicas | 2T1NoMo;2T2NoMo 1T2N1Mx;3T3N1Mo 1T4N2M1 | 9 carcinoma ductal infiltrante |
| | | | 1T1NoMo | 1 carcinoma lobulillar |
| 77-87 | 8 | 8 postmenopáusicas | 3T1NoMo;2T2NoMo 1T2N1Mo;1T3N1Mo 1T4NxM1 | 8 carcinoma ductal infiltrante |

T1:Tumor < 2cm;T2:Tumor >2 a 5 cm;T3:Tumor >5 cm;T4:Tumor extensivo a la pared torácica o piel;No:Sin metástasis en ganglios regionales;N1:Metástasis en ganglios ipsilaterales móviles;N2:Metástasis en ganglios axilares fijos unos a otros, o a otras estructuras;Mx:No se puede determinar si existen metástasis;Mo:No hay metástasis;M1:Metástasis a distancia.

1.6. PACIENTES AFECTOS DE GLIOMAS

Se han analizado los niveles de AFP en suero y/o plasma, en un total de 28 pacientes afectos de gliomas. Las características de la muestra figuran en la **tabla XIII**.

TABLA XIII. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE GLIOMAS ANALIZADOS

| histología | nº casos | edad media | nº varones | nº mujeres |
|-------------------------|----------|------------|------------|------------|
| astrocitoma maligno | 5 | 45 | 3 | 2 |
| glioblastoma multiforme | 16 | 45,3 | 9 | 7 |
| meduloblastoma | 3 | 7 | 0 | 3 |
| ependimoma | 4 | 38 | 1 | 3 |

1.7. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER UROLÓGICO

Se han analizado los niveles en suero y/o plasma en un total de 21 pacientes afectados de cáncer urológico. Las características de la muestra figuran en la **tabla XIV**.

TABLA XIV. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER UROLÓGICO ANALIZADOS

| tipología tumoral | nº casos | edad media | nº varones | nº mujeres | hábitos |
|-------------------|----------|------------|------------|------------|---------|
| cáncer renal | 9 | 63,5 | 5 | 4 | 7F, 2NF |
| cáncer vejiga | 12 | 68,2 | 8 | 4 | 9F, 3NF |

F: Fumador; NF: No Fumador.

1.8. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

Se han analizado los niveles de AFP en suero y/o plasma, en un total de 16 pacientes afectados de neoplasias del sistema reproductor masculino. Las características de la muestra figuran en la **tabla XV**.

TABLA XV. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ANALIZADOS AFECTOS DE CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

| tipología tumoral | nº casos | edad media | histología | estadio |
|-------------------|----------|------------|------------------------------------|---------------------------------|
| cáncer próstata | 6 | 73,3 | 6 adenocarcinoma | 3 localizado 3 metastatizado |
| cáncer testículo | 10 | 29 | 7 seminoma | 5 localizado 2 metastatizado |
| | | | 2 teratocarcinoma 1 liposarcoma | 2 localizado 1 localizado |

1.9. PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DEL APARATO GENITAL FEMENINO

Se han analizado los niveles de AFP en suero y/o plasma, en un total de 34 pacientes afectas de cáncer del aparato genital femenino. Las pacientes sometidas a estudio han sido agrupadas en función del momento del diagnóstico en: **Grupo I** (diagnosticadas recientemente, y sometidas a tratamiento en el momento del estudio, formado por 16 pacientes), y **Grupo II** (diagnosticadas con anterioridad, hace más de 2 años, y sometidas actualmente a revisión, formado por 18 pacientes).

Las características de la muestra analizada para ambos grupos figuran en las tablas XVI y XVII.

TABLA XVI. PACIENTES ANALIZADAS AFECTAS DE CÁNCER DEL APARATO GENITAL FEMENINO. GRUPO I

| localización | nº casos | edad media | histología |
|--------------|----------|------------|----------------------------|
| ovario | 3 | 68,5 | 3 carcinoma epitelial |
| | 6 | 64,2 | 6 adenocarcinoma epitelial |
| vagina | 3 | 67 | 3 carcinoma epidermoide |
| endometrio | 4 | 75 | 4 sarcoma |

TABLA XVII. PACIENTES ANALIZADAS AFECTAS DE CÁNCER DEL APARATO GENITAL FEMENINO. GRUPO II

| localización | nº casos | edad media | histología | estadio |
|--------------|----------|------------|---------------------|--|
| ovario | 9 | 54,1 | 6 tumores serosos | 3 localizados 2 cápsula rota 1 metástasis pulmonar y cerebro |
| | | | 2 tumores mucinosos | 1 localizado 1 metástasis extrapélvica |
| | | | 1 tumor germinal | 1 localizado |
| vagina | 4 | 64 | 4 adenocarcinoma | 4 localizado |
| endometrio | 5 | 63,3 | 5 adenocarcinoma | 3 localizado 1 diseminado 1 implantes renales y vejiga |

1.10. PACIENTES AFECTOS DE TUMORES MALIGNOS DE CABEZA Y CUELLO

Se han analizado los niveles de AFP en suero y/o plasma, en un total de 7 pacientes afectados de tumores malignos de cabeza y cuello. Las características de la muestra figuran en la **tabla XVIII**.

TABLA XVIII. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ANALIZADA AFECTA DE TUMORES MALIGNOS DE CABEZA Y CUELLO

| localización | nº casos | nº varones | nº mujeres | edad media | hábitos | histología |
|-------------------|----------|------------|------------|------------|---------|---------------------------|
| lengua | 2 | 0 | 2 | 59 | 2NF | 2 carcinomas epidermoides |
| senos paranasales | 3 | 1 | 2 | 44 | 2NF,1F | 3 carcinomas epidermoides |
| parótida | 2 | 1 | 1 | 67 | 1NF,1F | 2 adenocarcinomas |

NF: No Fumador; F: Fumador

1.11. PACIENTES AFECTOS DE "OTROS TUMORES MALIGNOS"

Se han analizado los niveles de AFP en suero y/o plasma, en un total de 10 pacientes afectados de "otros tumores malignos". Las características de la muestra figuran en la **tabla XIX**.

TABLA XIX. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ANALIZADOS AFECTOS DE OTROS TUMORES MALIGNOS

| tipología tumoral | nº casos | nº varones | nº mujeres | edad media |
|------------------------|----------|------------|------------|------------|
| melanoma | 3 | 1 | 2 | 60 |
| carcinoma paratiroideo | 2 | 0 | 2 | 68 |
| sarcoma Ewing | 2 | 0 | 2 | 24,5 |
| linfopitelioma | 1 | 1 | 0 | 59 |
| leiomioma | 1 | 0 | 1 | 66 |
| angiosarcoma | 1 | 1 | 0 | 41 |

II. 2. POBLACIÓN DE PROCESOS TUMORALES BENIGNOS

Se han valorado los niveles de AFP en plasma en un total de 61 pacientes afectados de procesos tumorales benignos, 46 presentaban adenomas de próstata con edades comprendidas entre 34 y 69 años, y 15 presentaban miomas de útero con edades comprendidas entre 57 y 85 años. Las características de la muestra analizada figuran en la **tabla XX**.

TABLA XX. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE PROCESOS TUMORALES BENIGNOS ANALIZADOS

| localización | nº casos | edad media | histología |
|--------------|-------------|------------|------------|
| próstata | 46 | 71 | adenoma |
| útero | 15 | 52,1 | mioma |

II. 3. POBLACIÓN DE PORTADORES CRÓNICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Se han analizado los niveles de AFP en un total de 93 individuos portadores crónicos del virus de la hepatitis B. Las características de la muestra analizada figuran en la tabla XXI.

TABLA XXI. CARACTERÍSTICAS DE LOS PORTADORES CRÓNICOS DE HEPATITIS B ANALIZADOS

| n° individuos AgHBs | n° varones | n° mujeres | edad media | n° individuos Anti HBe | n° individuos AgHBe |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 93 | 65 | 28 | 27,07 | 71 | 22 |

AgHBs: antígeno de "superficie" del virus de la hepatitis B; AgHBe: antígeno "e" del virus de la hepatitis B;
Anti HBe: anticuerpo del antígeno "e" del virus de la hepatitis B

II. 4. POBLACIÓN DE INDIVIDUOS ALCOHÓLICOS.

Se han analizado los niveles de AFP en un total de 163 individuos alcohólicos con edades comprendidas entre 22 y 70 años, siendo la media de edad de 42,57 años. Los pacientes sometidos a estudio han sido clasificados en función del estado clínico presentado y divididos en: **Grupo I** (pacientes que mostraban signos clínicos y bioquímicos claros de hepatopatía etílica, formado por 67 individuos), y **Grupo II** (pacientes que no mostraban todavía evidencia clínica alguna de enfermedad y por pacientes que mostraban otra patología producida, o no, por la acción tóxica del alcohol, formado por 96 individuos).

Las características de la muestra analizada para ambos grupos, figuran en las **tablas XXII y XXIII**.

TABLA XXII. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE HEPATOPATÍAS ALCOHÓLICAS ANALIZADAS. GRUPO I

| estado clínico | n° ind. | n° varones | n° mujeres | cantidad ingesta alcohol | hábitos | consumo: tabaco/día | abstinencia (tiempo) |
|------------------------|---------|------------|------------|---|-------------------|---|---|
| hepatopatía alcohólica | 67 | 62 | 5 | 45 excesivo diario 2 excesivo frecuente 2 excesivo ocasional 18 sin determinar | 11 NF 56 F | 11:1-20 cig./día 36:>20 cig./día 9 sin determinar | 1:1-30 días 4:1-3 meses 8:4-12 meses 6:>1 año 48 sin determinar |

Ind.: individuos; cig.: cigarrillos.

TABLA XXIII. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ALCOHÓLICOS ANALIZADOS SIN ENFERMEDAD CLÍNICA EVIDENTE, Y DE AQUELLOS CON OTRAS PATOLOGÍAS. GRUPO II

| estado clínico | nº ind. | nº varones | nº mujeres | cant. ingesta alcohol | háb. | consumo: tabaco/día | abstinencia (tiempo) |
|------------------------------------|---------|------------|------------|--|--------------|-----------------------------------|---|
| sin enfermedad clínica evidente | 70 | 60 | 10 | 40 excesivo diario 9 excesivo frecuente 3 moderado diario 3 excesivo ocasional 15 sin determinar | 9 NF 61 F | 18:1-20cig./día 43:>20cig./día | 9: 1-30 días 5: 1-3 meses 8: 4-12 meses 7: >1 año 41 sin determinar |
| portadores crónicos de hepatitis B | 5 | 4 | 1 | 3 excesivo diario 1 excesivo frecuente 1 sin determinar | 5 F | 4:1-20cig./día 1:>20cig./día | 2: 4-12 meses 1: >1 año 2 sin determinar |
| alteraciones analíticas en sangre | 5 | 5 | 0 | 5 excesivo diario | 1 NF 4 F | 1:1-20cig./día 3:>20cig./día | 1: 1-3 meses 1: > año 3 sin determinar |
| trastornos del S.N.C | 8 | 8 | 0 | 4 excesivo diario 3 excesivo frecuente 1 moderado diario | 8F | 4:1-20cig./día 4:>20 cig./día | 1: 1-3 meses 2:4-12 meses 5 sin determinar |
| miopatías | 2 | 2 | 0 | 2 excesivo diario | 2 F | 2:1-20cig./día | 1: 1-30 días 1 sin determinar |
| trastornos gástricos | 3 | 3 | 0 | 3 excesivo frecuente | 3 F | 2:>20cig./día 1 sin determinar | 2: 4-12 meses 1 sin determinar |
| problemas circulatorios | 2 | 2 | 0 | 1 excesivo diario 1 sin determinar | 1 NF 1 F | 1:>20cig./día | 1: >1 año 1 sin determinar |
| bronquitis | 1 | 1 | 0 | 1 excesivo frecuente | 1 F | 1:>20cig./día | 1: 4-12 meses |

ind.:individuos; cant.:cantidad; háb.: hábitos; F:Fumador; NF:No Fumador; cig.:cigarrillos.

III. MÉTODO ANALÍTICO EMPLEADO

III.1. PRINCIPIO DEL MÉTODO Y DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

El método empleado en la valoración de los niveles de AFP es un enzimmunoanálisis que ofrece gran especificidad y sensibilidad y que, además, presenta las ventajas frente al radioinmunoanálisis (RIA) de no precisar el uso de material radiactivo, unido a una mayor estabilidad de sus reactivos. Este método inmunoenzimático, basado en la técnica ELISA, es un enzimmunoanálisis heterogéneo en el que la actividad enzimática del conjugado no está influida por la reacción antígeno-anticuerpo.

El método se basa en la utilización de un exceso de anticuerpos monoclonales (en este caso de oveja), previamente fijados a las paredes de unos tubos, que constituyen la fase sólida. La adición de la muestra a analizar (AFP), junto con un conjugado de anticuerpos anti-AFP-POD, dará lugar a dos inmunoreacciones consecutivas, lo que permitirá, mediante la adición de una solución substrato-cromógeno, medir la cantidad de enzima que se ha fijado a la fase sólida. El protocolo de realización está descrito por la firma Boehringer Mannheim para el analizador ES-33 (187) que consta de dos unidades funcionales:

1.) Unidad de pipeteado y lavado:

- Cadena transportadora de tubos recubiertos de anticuerpos monoclonales, en nuestro caso de oveja.
- 6 válvulas para los frascos de reactivos y una para la solución de lavado.
- Aguja de dispensación y aspiración.
- Jeringa de la aguja de dispensación y aspiración.
- Bomba para el transporte del medio de enjuagado y la solución de lavado.

2.) Fotómetro 4010:

- Filtros para diferentes longitudes de onda: 340 nm, 405 nm, 546 nm, 578 nm.
- Lámpara de luz halógena.
- Fotocélula y cubeta.

Para el control de la unidad de pipeteado y lavado del ES-33, así como para la elaboración de los datos del fotómetro, se utiliza conectado un ordenador con sistema de operación MS-DOS en versiones 3.2 y 3.3.

III. 2. CARACTERÍSTICAS DEL TEST Y REACTIVOS UTILIZADOS

Como características importantes de la técnica (sandwich en dos pasos) en la determinación de AFP figuran:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ■ Material de muestra: | suero, plasma (heparina, EDTA, oxalato, citrato, fluoruro). |
| ■ Estabilidad de la muestra: | 3 días a +4 °C ó 6 meses a -20 °C. |
| ■ Limitaciones del test: | hemolisis, bilirrubina y lipemia no interfieren. |
| ■ Volumen de muestra: | 100 µl. |
| ■ Rango de medición: | 1,5-530 UI/ml. |
| ■ Rango de referencia: | 1-7 UI/ml (recomendado por Boehringer Mannheim). |
| ■ Tiempos de incubación: | 60' + 60' +45'. |
| ■ Estándares: | 5 (a-e): -a: 2,00 UI de AFP/ml. -b: 13,00 UI de AFP/ml. -c: 77,00 UI de AFP/ml. -d: 210,00 UI de AFP/ml. -e: 530,00 UI de AFP/ml. |

Los reactivos empleados en la técnica son:

-
- ♦ **Anticuerpos anti-AFP:** anticuerpos monoclonales de oveja recubriendo las paredes de unos tubos de plástico (fase sólida).
 - ♦ **Estándares de AFP:** los estándares se realizaron con AFP humana en cantidades crecientes (2, 13, 77, 210 y 530 UI de AFP/ml).
 - ♦ **Tampón de incubación:** tampón fosfato 40mmol/l, a un pH = 6,6.
 - ♦ **Tampón de conjugado:** tampón fosfato 40mmol/l, a un pH = 7,4.

- ♦ **Conjugado de anticuerpos:** liofilizado de anticuerpos anti AFP-POD (Peroxidasa).
 - ♦ **Solución de incubación:** formada por 100 partes del tampón del conjugado y una parte del liofilizado.
 - ♦ **Controles:** *Precinorm*, contiene una concentración de AFP de 10,10 UI/ml que sobrepasa ligeramente los límites normales (se aceptan como límites normales en adultos sanos: 1-7 UI/ml), y otro control denominado *Precipath* que sobrepasa en gran medida los límites normales y contiene una concentración de 48,90 UI/ml.
 - ♦ **Solución de lavado:** solución formada por H₂O destilada, NaCl y CuSO₄.
 - ♦ **Solución substrato-cromógeno:** formada por el substrato (H₂O₂) y el cromógeno ABTS.
-

♦ Para concentraciones superiores a 530 UI/ml, se utilizó un **diluyente:** formado por suero humano liofilizado y mezclado con 15 ml de agua destilada hasta la obtención de una solución homogénea. A continuación, se prepararon tres diluciones de la muestra AFP con un factor de dilución de: 2, 4 y 8, respectivamente. La concentración de AFP se calculó multiplicando, en cada caso, la concentración medida de cada dilución por su factor de dilución. (La concentración endógena de AFP del medio de dilución se encuentra cerca del límite inferior de detección del Enzymun-Test AFP y, por lo tanto, no es considerada).

III. 3. PRODEDIMIENTO DEL ENSAYO. OBTENCIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN

El método consiste en la utilización de un exceso de anticuerpos monoclonales fijados previamente a las paredes de unos tubos que constituyen la denominada fase sólida. Las razones para la utilización de la fase sólida son fundamentalmente (188):

- 1.- *Facilitar* el paso de la separación tras el estado de equilibrio. Si el inmunoensayo queda fijado, el resto de los componentes pueden extraerse por simple aspiración.
- 2.- *Minimizar* la disociación de la molécula inmovilizada por agentes externos como electrólitos o iones.
- 3.- *Acelerar* la velocidad de reacción al perder un grado de libertad rotacional uno de los reactivos, y así estar orientado hacia los puentes de enlace del otro.
- 4.- *Minimizar* reacciones inespecíficas al bloquearse otros puntos de enlace por la geometría de la fase sólida.

Los estándares, controles y muestras se pipetea manualmente en los tubos recubiertos de anticuerpos y se colocan debidamente en la cadena transportadora del sistema ES-33. El analizador dispensará el primer reactivo (tampón de incubación), que estará incubando durante 60 minutos y, transcurrido el tiempo, la muestra quedará fijada a las paredes de los tubos recubiertos, tal como se observa en la **figura 12.**, dando lugar a la 1ª inmunorreacción.

Posteriormente, y tras una fase de separación en donde los componentes séricos no ligados son eliminados por lavado y aspiración, se añade el segundo reactivo (conjugado anti AFP-POD) y la solución de incubación que actuará durante otros 60 minutos.

La marca enzimática utilizada en el ensayo es Peroxidasa (POD), que es una proteína de 44.000 daltons de peso molecular, con una secuencia de 308 aa. y un residuo de carbohidratos (189), lo que supone un tamaño algo menor a una Ig G (alrededor de 150.000) y significa que difícilmente se podrá marcar un anticuerpo con más de una molécula de enzima, fijándose, por tanto, en un único lugar.

En esta 2ª inmunorreacción la muestra quedará encerrada entre los dos anticuerpos, complejo *sandwich* (cuanto más AFP esté contenido en la muestra, tantos más anticuerpos marcados con el enzima son fijados). El conjugado anti-AFP no ligado es eliminado en una segunda separación mediante una fase de lavado (Fig. 12).

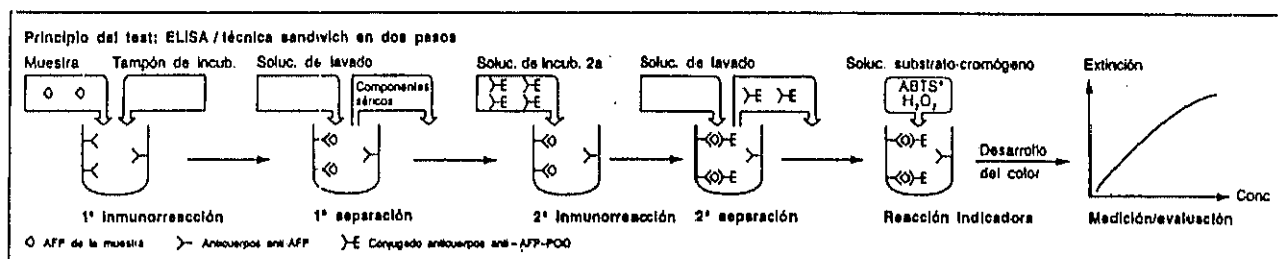


Fig.12. Procedimiento del ensayo para la determinación de AFP, según el protocolo de Boehringer Mannheim

Finalmente, se añade la solución indicadora o solución sustrato-cromógeno (H_2O_2 -ABTS) y, pasados 45 minutos, se producirá una reacción indicadora de color que, previa lectura fotométrica, determinará la actividad enzimática de POD que se halla fijada a la pared del tubo.

La intensidad de color del producto procedente de la reacción indicadora es proporcional a la concentración de AFP en la muestra. En consecuencia, la actividad enzimática de POD aumenta a medida que aumenta la concentración de antígeno.

La evaluación de la concentración se realiza mediante una curva de calibración en donde en ordenadas figuran los valores de las absorbancias medidas fotométricamente y, en abscisas, los valores de las concentraciones conocidas (controles y estándares), dando lugar a la curva estándar para la calibración del ensayo (Figura 13).

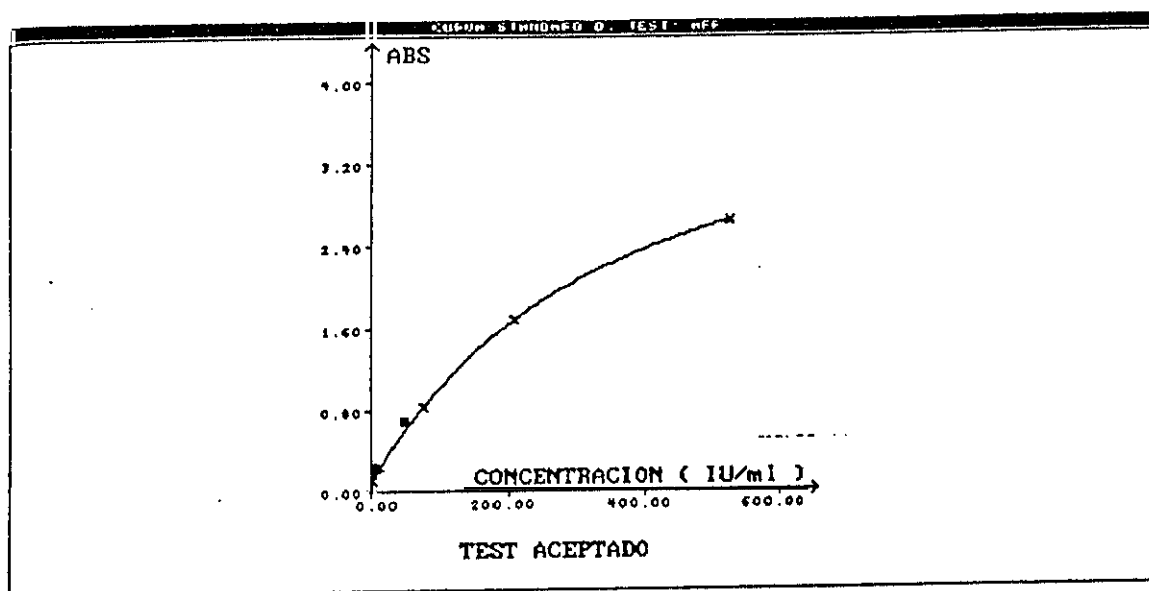


Fig.13. Curva estándar o de calibración para la determinación de AFP.

En enzimunoensayos, las relaciones entre absorbancias y concentraciones no son funciones lineales; por ello, para calcular las concentraciones de la muestra en las curvas de calibración se necesitan determinadas funciones matemáticas. El "Multistep 33" usa software y contiene una regresión alogarítmica con función Robbard (190).

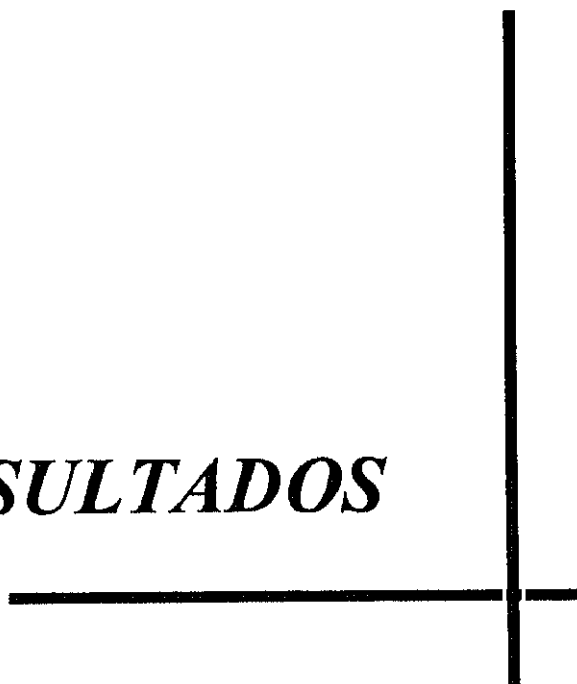
Sobre la curva de calibración resultante, se interpolan los valores de las absorbancias de cada una de las muestras y se obtienen los valores de las concentraciones de AFP expresadas en UI/ml. Se consideran como límites normales en sangre, suero o plasma, los valores comprendidos en el intervalo entre: 1-7 UI/ml.

III. 4. MÉTODO ESTADÍSTICO

Para el estudio estadístico de los resultados obtenidos, se utilizó el paquete informático STATGRAF 5.0 en un ordenador personal VUEGO PC 486. Se utilizaron los siguientes test estadísticos:

- Análisis de la varianza de una vía (unifactorial).
- Análisis de la varianza de varias vías (multifactorial).

RESULTADOS



I. POBLACIÓN DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

I.1. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE PULMÓN

De los 35 pacientes analizados afectados de cáncer de pulmón, 3 mostraron niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml), lo que representa un **8,57%** del total de la muestra analizada con cáncer de pulmón. Las características de los 3 pacientes con niveles elevados de AFP analizados figuran en la **tabla XXIV**, en la que se observa que el tipo histológico presente en los tres casos es un carcinoma epidermoide.

TABLA XXIV. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE PULMÓN CON NIVELES ELEVADOS DE AFP

| histología | sexo | edad | AFP(UI/ml) | estadio | hábito |
|-------------|-------|------|------------|------------|---------|
| epidermoide | varón | 62 | 7,5 | localizado | fumador |
| epidermoide | varón | 65 | 2.871 | localizado | fumador |
| epidermoide | varón | 49 | 16,63 | localizado | fumador |

Atendiendo al tipo histológico que presentaban los 35 pacientes afectados de cáncer de pulmón analizados (**Tabla VI, pág. 79**), se observa que de los 19 pacientes con carcinoma epidermoide de pulmón, 3 mostraron niveles elevados de AFP, lo que representa un **15,78%** del total de pacientes con carcinoma epidermoide analizados, mientras que en los restantes grupos histológicos analizados (7 adenocarcinomas, 3 carcinomas de células grandes y 6 carcinomas de células pequeñas), ninguno presentaba niveles elevados de AFP.

La **figura 14** muestra la distribución de los niveles de AFP en los diferentes tipos histológicos de cáncer de pulmón analizados, en donde se observa que sólo el tipo histológico de carcinoma epidermoide (en un **15,78%** de los pacientes analizados) presentaba niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml).

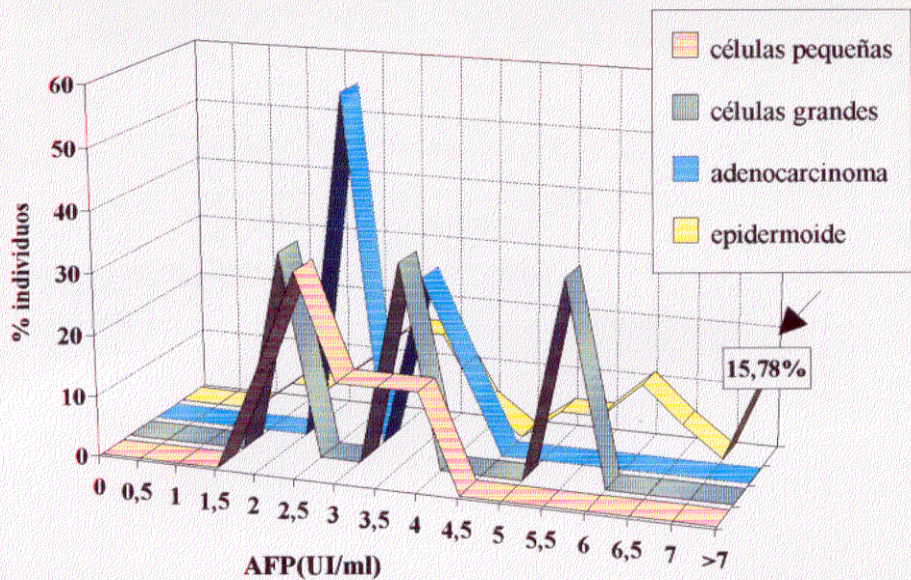


Fig.14. Distribución de los niveles de AFP en pacientes afectados de cáncer de pulmón, clasificados según su histología.

La distribución de los niveles de AFP en los 32 pacientes con cáncer de pulmón que tenían niveles de AFP dentro del rango normal (1,00-7,00 UI/ml) se muestra en la **figura 15**, en la que se observa que la mayoría de los pacientes mostraban niveles de AFP comprendidos entre 2,00-4,00 UI/ml.

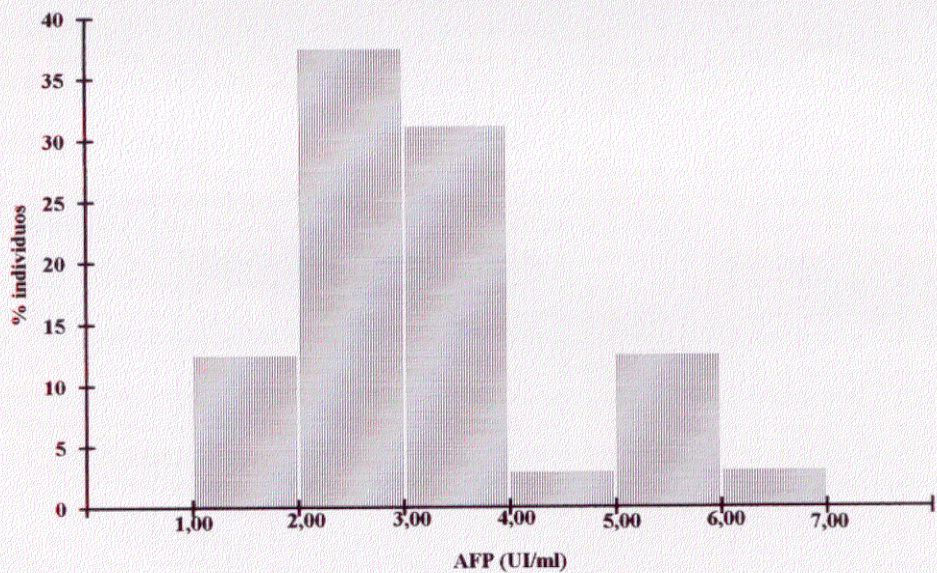


Fig.15. Distribución de los niveles normales de AFP en cáncer de pulmón.

En los pacientes que mostraron niveles normales de AFP se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable niveles de AFP y el factor tipo histológico de cáncer de pulmón (carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes, adenocarcinoma y carcinoma epidermoide), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,331$) entre los diferentes tipos analizados.

En 4 de los pacientes analizados afectados de cáncer de pulmón se realizó un seguimiento coincidiendo con las revisiones a que fueron sometidos estos pacientes, analizando la evolución de los niveles de AFP en relación con la pauta terapéutica administrada (tipo de tratamiento, tipo de agente antineoplásico, intensidad de dosis y duración del intervalo entre ciclos). Los resultados obtenidos se aprecian en la **tabla XXV** y **figura 16** respectivamente, en donde se observa que los cuatro pacientes analizados y sometidos a control periódico mostraron pocas modificaciones de los niveles de AFP (siempre se mantuvieron dentro del rango normal), lo que podría indicar una buena respuesta al tratamiento instaurado.

TABLA XXV. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE AFP EN CÁNCER DE PULMÓN CONFORME AL TRATAMIENTO INSTAURADO.

| histología | determinación | AFP(UI/ml) | tratamiento |
|-----------------------------------|---------------|------------|-------------|
| epidermoide (n° de Ref.P012) | 1ª | 3,06 | C+QT+RD |
| | 2ª | 3,26 | QT+RD |
| | 3ª | 2,12 | QT |
| | 4ª | 4,02 | QT |
| adenocarcinoma (n° de Ref.P031) | 1ª | 2,09 | C+QT+RD |
| | 2ª | 4,25 | QT+RD |
| adenocarcinoma (n° de Ref.P035) | 1ª | 3,70 | QT+RD |
| | 2ª | 3,86 | QT+RD |
| | 3ª | 4,46 | QT |
| células pequeñas (n° de Ref.P011) | 1ª | 2,87 | QT |
| | 2ª | 2,72 | QT |

n° de Ref.: número de Referencia; C: Cirugía; QT: Quimioterapia; RD: Radioterapia

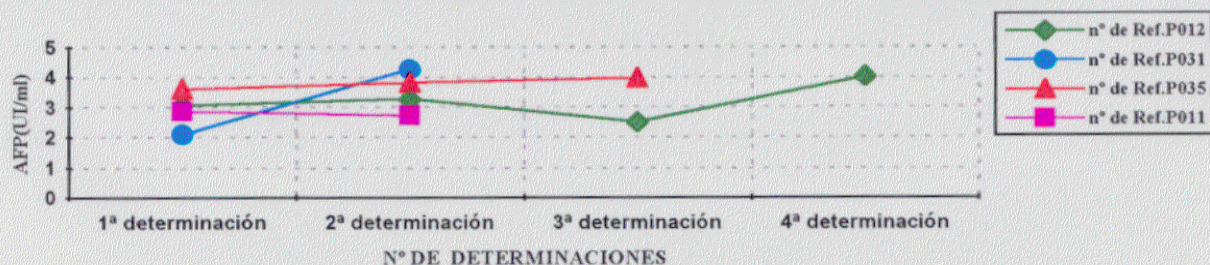


Fig.16. Evolución de los niveles de AFP en 4 pacientes con cáncer de pulmón durante sucesivas determinaciones.

I.2. PACIENTES AFECTOS DE LINFOMAS

De los 28 pacientes afectos de linfomas (21 linfomas no Hodgkin y 7 linfomas Hodgkin), 2 mostraron niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml), lo que representa un 7,4% del total de la muestra analizada con linfomas. Las características de los 2 pacientes analizados con niveles elevados de AFP figuran en la **tabla XXVI**, en la que se observa que la tipología tumoral en ambos casos corresponde a linfoma no Hodgkin.

TABLA XXVI. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE LINFOMAS CON NIVELES ELEVADOS DE AFP

| tipología tumoral | sexo | edad | AFP(UI/ml) |
|--------------------|-------|------|------------|
| linfoma no Hodgkin | mujer | 78 | 7,46 |
| linfoma no Hodgkin | varón | 53 | 12,03 |

Atendiendo a la tipología tumoral que presentaban los 28 pacientes de linfoma analizados (**tabla VII, pág. 80**), mientras que ninguno de los 7 pacientes con linfoma Hodgkin mostraron niveles elevados de AFP, de los 21 pacientes con linfoma no Hodgkin, 2 tenían elevada la AFP, lo que representa un 9,5% del total de pacientes no Hodgkin analizados.

La distribución de los niveles de AFP en los 26 pacientes con linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) que presentaban niveles de AFP dentro del rango normal (1,00-7,00 UI/ml), se muestra en la **figura 17**, en la que se observa que la mayoría de los pacientes mostraban niveles de AFP comprendidos entre 1,00-3,00 UI/ml.

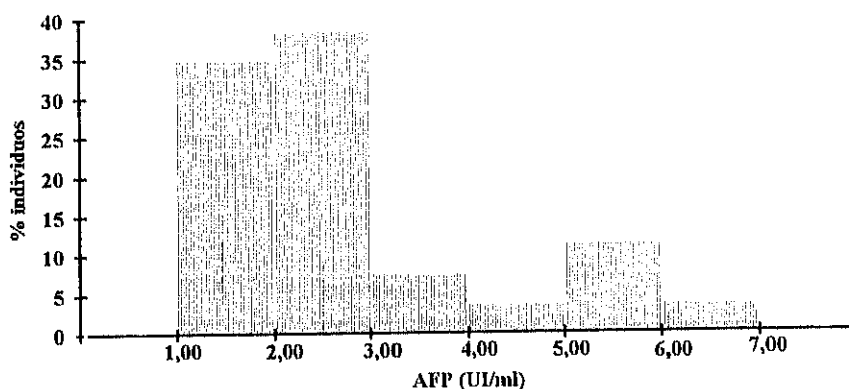


Fig.17. Distribución de los niveles normales de AFP en linfomas.

En los pacientes que mostraron niveles normales de AFP se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable niveles de AFP y linfomas Hodgkin y no Hodgkin, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,093$) entre las dos tipologías tumorales analizadas.

En 3 de los pacientes analizados afectados de linfomas no Hodgkin se realizó un seguimiento coincidiendo con las revisiones a que son sometidos estos pacientes, analizando la evolución que sufren los niveles de AFP en relación con la pauta quimioterapéutica administrada (tipo de agente antineoplásico, intensidad de dosis y duración del intervalo entre ciclos). Se observa que uno de los pacientes (nº de Ref.L021) que en la 1ª determinación tenía niveles de AFP dentro del rango normal (4,31 UI/ml), en posteriores determinaciones mostró incrementos de AFP que superaron los límites normales (7,46 y 7,30 UI/ml), lo que podría indicar una mala respuesta a la terapia administrada.

En los otros dos pacientes se apreciaron pocas modificaciones y siempre la AFP se mantuvo dentro del rango normal. Los resultados obtenidos se aprecian en la **tabla XXVII** y **figura 18** respectivamente.

**TABLA XXVII. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE AFP EN LINFOMAS
SEGÚN EL TRATAMIENTO INSTAURADO**

| tipología tumoral | determinación | AFP(UI/ml) | tratamiento |
|-------------------------------------|---------------|------------|-------------|
| linfoma no Hodgkin (nº de Ref.L021) | 1ª | 4,31 | QT |
| | 2ª | 7,46 | QT |
| | 3ª | 7,30 | QT |
| linfoma no Hodgkin (nº de Ref.L020) | 1ª | 3,13 | QT |
| | 2ª | 2,02 | QT |
| linfoma no Hodgkin (nº de Ref.L019) | 1ª | 2,35 | QT |
| | 2ª | 2,00 | QT |

nº de Ref.: número de referencia; QT: Quimioterapia.

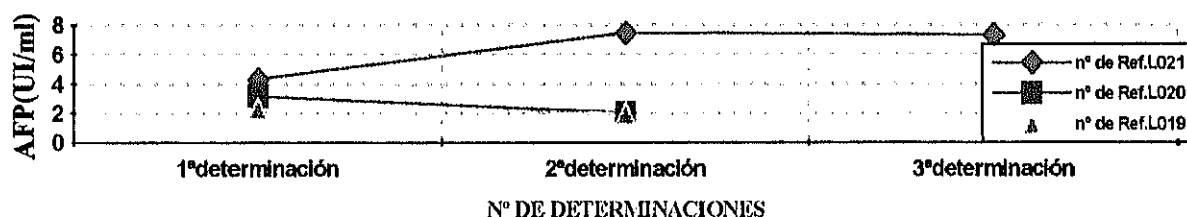


Fig.18. Evolución de los niveles de AFP en 3 pacientes con linfomas durante sucesivas determinaciones.

I.3. PACIENTES AFECTOS DE MIELOMAS

De los 17 pacientes analizados afectados de mielomas, se han observado niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml) en 3 individuos, lo que representa un **17,65%** del total de la muestra analizada con mielomas.

Las características de los 3 pacientes analizados con niveles elevados de AFP figuran en la **tabla XXVIII**.

TABLA XXVIII. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE MIELOMAS CON NIVELES ELEVADOS DE AFP

| neoplasia | sexo | edad | AFP(UI/ml) |
|------------------|-------------|-------------|-------------------|
| mieloma | mujer | 63 | 8,86 |
| mieloma | varón | 65 | 7,50 |
| mieloma | varón | 64 | 7,60 |

El resto de los pacientes mostraron niveles dentro del rango normal ($1,00$ - $7,00$ UI/ml), y su distribución se presenta en la **figura 19**, en la que se observa que los niveles de AFP oscilan entre $1,00$ - $4,00$ UI/ml.

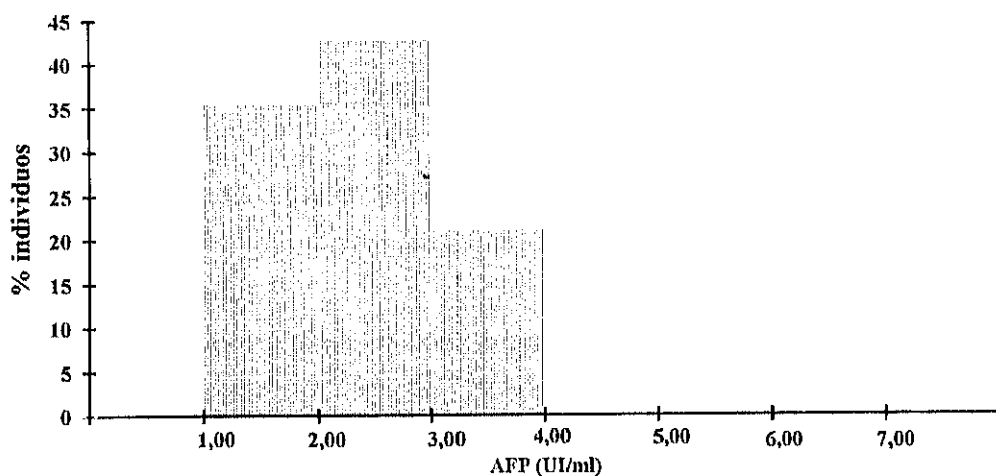


Fig.19. Distribución de los niveles normales de AFP en mielomas.

I. 4. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE DIGESTIVO

De los 46 pacientes analizados afectados de neoplasias de digestivo, se han observado niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml) en 12 individuos, lo que representa un **26,08%** del total de la muestra analizada con cáncer de digestivo. Las características de los 12 pacientes analizados con niveles elevados de AFP figuran en la **tabla XXIX**.

TABLA XXIX. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE DIGESTIVO CON NIVELES ELEVADOS DE AFP

| tumor primario | sexo | edad | AFP(UI/ml) | estadio |
|----------------|-------|------|------------|-----------------------------------|
| estómago | varón | 56 | 90,54 | met.hepáticas |
| estómago | mujer | 95 | 9,64 | localizado |
| estómago | mujer | 69 | 7,50 | localizado |
| estómago | varón | 75 | 20,83 | localizado |
| estómago | mujer | 32 | 25,56 | localizado |
| estómago | varón | 50 | 7,50 | localizado |
| colon | varón | 70 | 22,00 | localizado |
| colon | varón | 83 | 7,60 | localizado |
| colon | varón | 56 | 12,76 | posibles metástasis hepáticas |
| colon | mujer | 72 | 9,73 | metástasis pulmonares y hepáticas |
| colon | varón | 64 | 7,58 | metástasis hepáticas |
| páncreas | mujer | 50 | 8,03 | localizado |

Atendiendo a la tipología tumoral que presentaban los 46 pacientes con cáncer de digestivo (**Tabla X, pág. 81**), se observa que:

1. De los 14 individuos analizados con cáncer de estómago, 6 presentaban niveles elevados de AFP, lo que representa un **42,85%** del total de pacientes con cáncer de estómago analizados.
2. De los 20 individuos analizados con cáncer de colon, 5 presentaban niveles elevados de AFP, lo que representa un **25%** del total de pacientes con cáncer de colon analizados.
3. Ninguno de los 11 pacientes analizados con cáncer de recto presentaban niveles elevados de AFP.
4. El paciente con cáncer de páncreas presentaba niveles elevados de AFP.

La **figura 20** muestra la distribución de los niveles de AFP en los diferentes tipos de cáncer digestivo analizados (estómago, colon y recto), en donde se observa que cáncer de estómago (en un **42,85%** de los pacientes analizados), y cáncer de colon (en un **25%** de los pacientes analizados), presentaban niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml).

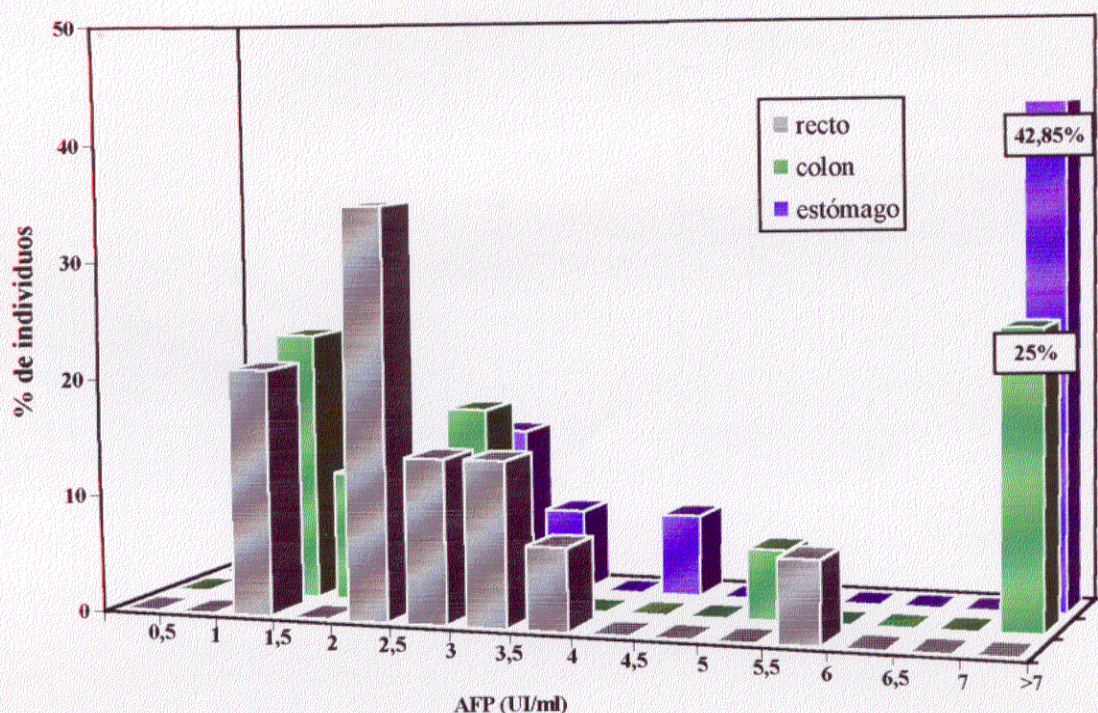


Fig.20. Distribución de los niveles de AFP en las diferentes neoplasias del tubo digestivo analizadas.

La distribución de los niveles de AFP en los 34 pacientes con cáncer de digestivo que presentaban niveles de AFP dentro del rango normal ($1,00$ - $7,00$ UI/ml), se muestra en la **figura 21**, en la que se observa que la mayoría de los pacientes mostraban niveles comprendidos entre el $1,00$ - $3,00$ UI/ml.

En los pacientes que mostraron niveles normales de AFP se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable niveles de AFP y el factor tipo de cáncer digestivo (colon, estómago y recto), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,8074$), entre los diferentes tipos de cáncer digestivo analizados.

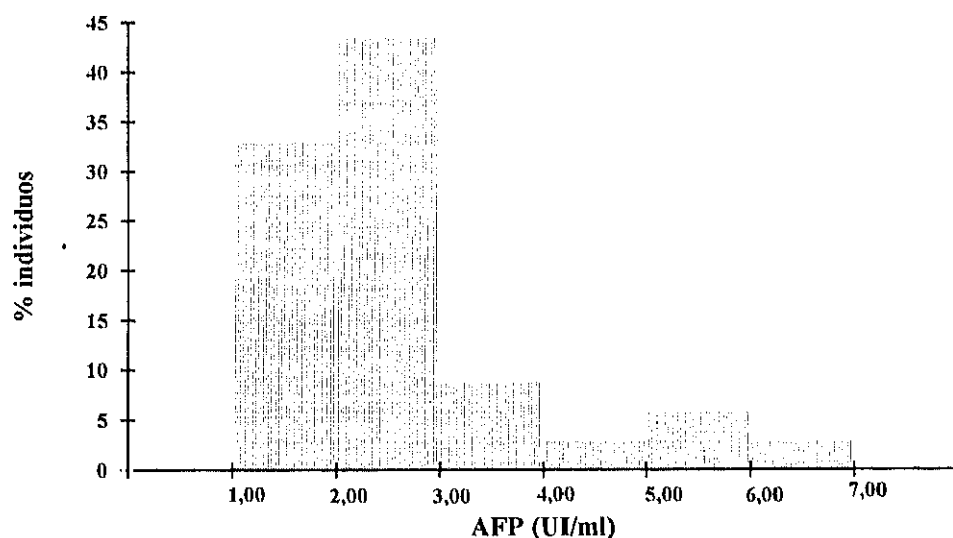


Fig.21. Distribución de los niveles normales de AFP en cáncer de digestivo.

En 5 de los pacientes analizados afectados de cáncer de digestivo (1 de estómago, 2 de colon y 3 de recto) se realizó un seguimiento coincidiendo con las revisiones a que son sometidos estos pacientes, analizando la evolución que sufren los niveles de AFP en relación con la pauta terapéutica administrada (tipo de tratamiento, tipo de agente antineoplásico, intensidad de dosis y duración del intervalo entre ciclos). Se observa que un paciente con cáncer de estómago y metástasis hepática (nº de Ref.D018) que en las dos primeras determinaciones mostró niveles de AFP dentro del rango normal (2,50 y 3,30 UI/ml, respectivamente), en posteriores determinaciones mostró incrementos de AFP que superaron niveles de más de 2.000 UI/ml, lo que podría indicar una mala respuesta al tratamiento administrado, con el consiguiente desarrollo de la enfermedad.

Otro paciente con cáncer de colon (nº de Ref.D015) que en una primera determinación tenía niveles superiores a los límites normales (7,60 UI/ml), en una 2ª determinación mostró normalización de los valores de AFP (2,00 UI/ml), lo que probablemente podría indicar, una buena respuesta al tratamiento administrado. En los otros 3 pacientes restantes se apreciaron pocas modificaciones, y en estos casos, la AFP siempre se mantuvo dentro del rango normal. Los resultados obtenidos se observan en la **tabla XXX y figuras 22 a) y b)**, respectivamente.

TABLA XXX. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE AFP EN CÁNCER DE DIGESTIVO CONFORME AL TRATAMIENTO INSTAURADO

| localización | determinación | AFP(UI/ml) | tratamiento |
|----------------------------|---------------|------------|-------------|
| estómago* (n° de Ref.D018) | 1ª | 2,50 | RD+QT |
| | 2ª | 3,30 | RD+QT |
| | 3ª | 92,52 | RD+QT |
| | 4ª | 2.000 | QT |
| | 5ª | 1.800 | QT+RD |
| colon (n° de Ref.D015) | 1ª | 7,60 | C+QT |
| | 2ª | 2,00 | QT |
| colon (n° de Ref.D006) | 1ª | 1,80 | C+QT |
| | 2ª | 3,80 | QT |
| recto (n° de Ref.D019) | 1ª | 3,63 | QT+RD |
| | 2ª | 2,13 | QT+RD |
| recto (n° de Ref.D020) | 1ª | 3,19 | QT+RD |
| | 2ª | 4,93 | QT+RD |

*metástasis hepática. C: Cirugía; QT:Quimioterapia; RD: Radioterapia.

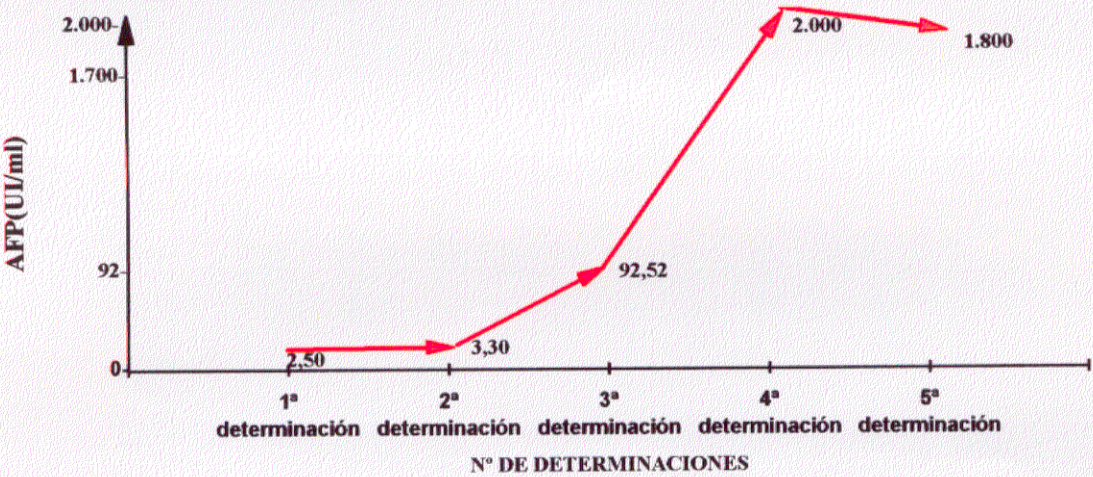


Fig.22 a). Evolución de los niveles de AFP en un paciente (n° de Ref.D018) con cáncer de estómago durante sucesivas determinaciones.

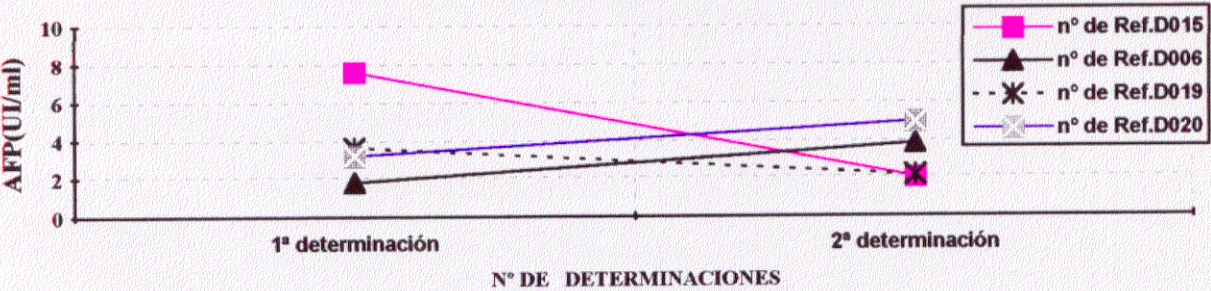


Fig. 22 b). Evolución de los niveles de AFP en 4 pacientes con cáncer de digestivo durante sucesivas determinaciones.

I.5. PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA

De las 95 pacientes analizadas que presentaban cáncer de mama, 10 mostraron niveles elevados de AFP (>7,00 UI/ml), lo que representa un **10,53%** del total de la muestra analizada con cáncer de mama. Las características de las 10 pacientes analizadas con niveles elevados de AFP figuran en la **tabla XXXI**.

TABLA XXXI. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA CON NIVELES ELEVADOS DE AFP.

| histología. | edad | AFP(UI/ml) | TNM | estadio | es. men. | momento diagnóstico. |
|------------------|------|------------|--|---------------------|----------|----------------------|
| ca. ductal inf. | 41 | 8,29 | Sin det. | localizado | pre. | Grupo II |
| ca. ductal inf*. | 72 | 7,97 | T ₃ N ₁ M ₀ | localizado | post. | Grupo II |
| ca. ductal inf. | 48 | 8,49 | T ₂ N ₁ M ₀ | localizado | pre. | Grupo II |
| adenocar. | 49 | 9,42 | Sin det. | met. hepática, ósea | post. | Grupo I |
| ca. ductal inf. | 57 | 19,40 | Sin det. | localizado | post. | Grupo I |
| ca. ductal inf. | 64 | 8,29 | Sin det. | localizado | post. | Grupo I |
| ca. lobulillar | 70 | 8,31 | Sin det. | localizado | post. | Grupo I |
| ca. ductal inf. | 59 | 7,10 | Sin det. | localizado | post. | Grupo I |
| ca. ductal inf. | 63 | 8,00 | Sin det. | met. pulmón | post. | Grupo I |
| ca. ductal inf. | 44 | 7,10 | Sin det. | localizado | pre. | Grupo I |

* recidiva de carcinoma de mama; ca.: carcinoma; inf.: infiltrante; adenocar.: adenocarcinoma; T: Tamaño tumoral; N: Afectación nodular; M: Afectación metastásica; T₂: Tamaño tumoral > 2 a 5 cm; T₃: Tamaño tumoral > 5cm; N₁: Infiltración en ganglios regionales ipsilaterales móviles; M₀: No hay metástasis; es. men.: estado menstrual; post.: postmenopáusica; pre.: premenopáusica; met.: metástasis.

Clasificadas las 95 pacientes analizadas afectas de cáncer de mama según el momento del diagnóstico: **Grupos I y II** (tablas XI y XII, págs. 82 y 83, respectivamente), se observa que de las 40 pacientes analizadas del Grupo I, 7 tenían niveles elevados de AFP, lo que representa un **17,50%** del total de pacientes diagnosticadas recientemente y actualmente sometidas a tratamiento, y que de las 55 pacientes analizadas y pertenecientes al Grupo II, 3 presentaban niveles elevados de AFP, lo que representa un **5,4%** del total de pacientes diagnosticadas hace más de dos años y sometidas actualmente a revisión. La **figura 23** muestra, además, la distinta distribución de los niveles de AFP existente entre ambos grupos (I y II) en pacientes con cáncer de mama.

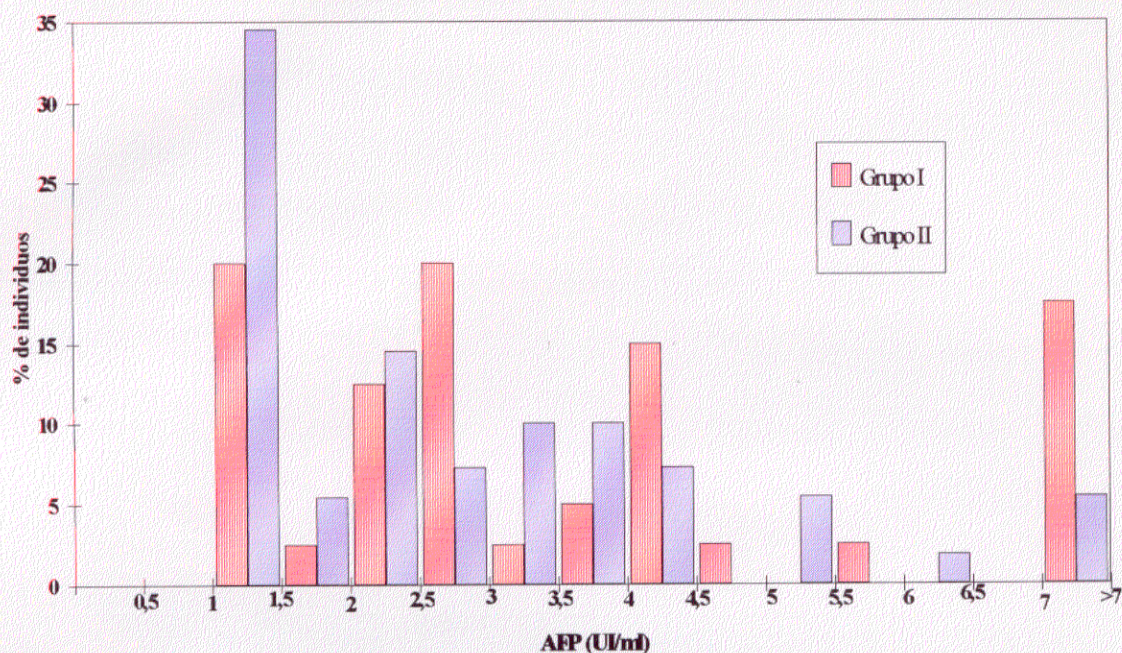


Fig. 23. Distribución de los niveles de AFP en pacientes con cáncer de mama (Grupos I y II)

Para comprobar si estas diferencias eran estadísticamente significativas se procedió a un estudio de la variable niveles AFP, por lo que se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable AFP y el factor momento del diagnóstico (Grupos I y II). Los resultados obtenidos se aprecian en la **tabla XXXII**.

TABLA XXXII. ANÁLISIS DE LA VARIANZA DE UNA VÍA PARA LA VARIABLE AFP Y EL FACTOR MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA

| Fuente de variación | Suma de cuadrados | g.l. | Cuadrados Medios | F | p |
|---------------------|-------------------|------|------------------|-------|---------|
| Entre Grupos | 27,85803 | 1 | 27,858027 | 4,330 | 0,0402* |
| Dentro de Grupos | 598,39854 | 93 | 6,434393 | | |
| Total (corregido) | 626,25657 | 94 | | | |

* denota una diferencia estadísticamente significativa; g.l.: grados de libertad.

Como se aprecia en la tabla XXXII, existe una relación estadísticamente significativa entre la variable **niveles de AFP** y el factor **momento del diagnóstico** ($p=0,0402$), es decir, el momento del diagnóstico (que pertenezcan al Grupo I o al Grupo II) va a influir de forma

significativa en los niveles de AFP detectados, en las pacientes analizadas con cáncer de mama.

Del mismo modo, se realizó un análisis multifactorial de la varianza para averiguar si existía algún otro factor (estadio de la enfermedad y estado menstrual presentado por la paciente) que pudiera influir también significativamente en los niveles de AFP. Los resultados obtenidos se aprecian en la **tabla XXXIII**.

TABLA XXXIII. ANÁLISIS MULTIFACTORIAL DE LA VARIANZA PARA LA VARIABLE AFP EN CÁNCER DE MAMA

| Fuente de Variación | Suma de Cuadrados | grados de libertad | F | p |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------|----------|
| Estadio | 4,73947 | 1 | 0,702 | 0,4132 |
| Estado Menstrual | 0,30890 | 1 | 0,046 | 0,8334 |
| Residual | 621,00606 | 92 | | |
| Total (Corregido) | 626,25657 | 94 | | |

Como se aprecia en la tabla XXXIII, no existe una relación estadísticamente significativa, entre la variable AFP y el estadio de la enfermedad y el estado menstrual de la paciente ($p=0,4132$ y $0,8334$, respectivamente).

De acuerdo con estos resultados, en las pacientes con cáncer de mama analizadas, el **momento del diagnóstico**, es decir, el que se trate de pacientes que hayan sido diagnosticadas recientemente y sometidas actualmente a tratamiento (Grupo I), o el que se trate de pacientes que hayan sido diagnosticadas hace más de dos años y sometidas actualmente a revisión (Grupo II), influye significativamente en los niveles de AFP detectados. Sin embargo, el estadio de la enfermedad (localizado o metastatizado) y el estado menstrual presentado por las pacientes (pre o postmenopáusicas) no parecen influir de forma significativa.

La distribución de las pacientes con cáncer de mama que presentaban niveles normales de AFP (1,00-7,00 UI/ml) se aprecia en la **figura 24**, en la que la mayoría de los pacientes (94,12%) mostraban niveles comprendidos entre 1,00-5,00 UI/ml.

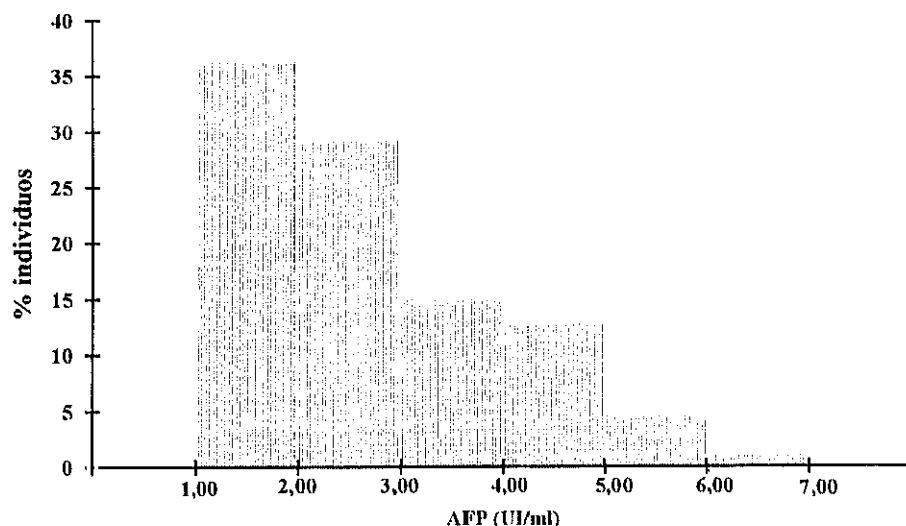


Fig. 24. Distribución de los niveles normales de AFP en cáncer de mama

En 4 de las pacientes analizadas con cáncer de mama se realizó un seguimiento coincidiendo con las revisiones a que son sometidas este tipo de pacientes, analizando la evolución que sufren los niveles de AFP en relación con la pauta terapéutica administrada (tipo de tratamiento, tipo de agente antineoplásico, intensidad de dosis y duración del intervalo entre ciclos).

Los resultados obtenidos se observan en la **tabla XXXIV** y **figura 25**, respectivamente, en la que se aprecia que una paciente (nº de Ref.M039) que en una 1ª determinación tenía niveles elevados de AFP (9,42 UI/ml), en una 2ª determinación los niveles descendieron hasta situarse dentro de los límites normales (1,50 UI/ml), lo que probablemente podría indicar una buena respuesta al tratamiento administrado. Otra paciente (nº de Ref.M046) que en las dos primeras determinaciones tenía niveles de AFP dentro del rango normal (3,26 y 3,48 UI/ml, respectivamente), en una determinación posterior mostró incrementos de AFP que superaron los límites normales (19,70 UI/ml). Esto podría indicar un fallo de la estrategia terapéutica.

En las otras dos pacientes se apreciaron pocas modificaciones y siempre la AFP se mantuvo dentro del rango normal.

TABLA XXXIV. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE AFP EN CÁNCER DE MAMA CONFORME AL TRATAMIENTO INSTAURADO

| histología | momento del diagnóstico | det. | AFP(UI/ml) | tratamiento |
|-------------------------------------|-------------------------|------|------------|-------------|
| adenocar.(n° de referencia M039) | Grupo I | 1ª | 9,42 | QT+RD |
| | | 2ª | 1,50 | QT+RD |
| ductal inf. (n° de referencia M046) | Grupo I | 1ª | 3,26 | C+QT+RD |
| | | 2ª | 3,48 | QT+RD |
| | | 3ª | 19,70 | QT+RD |
| ductal inf. (n° de referencia.M047) | Grupo I | 1ª | 2,00 | RD |
| | | 2ª | 2,00 | RD+QT |
| ductal inf. (n° de referencia.M090) | Grupo I | 1ª | 3,02 | C+QT |
| | | 2ª | 2,24 | QT |

det.: determinación; adenocar.:adenocarcinoma; inf.:infiltrante; C:Cirugía; QT: Quimioterapia; RD:Radioterapia.

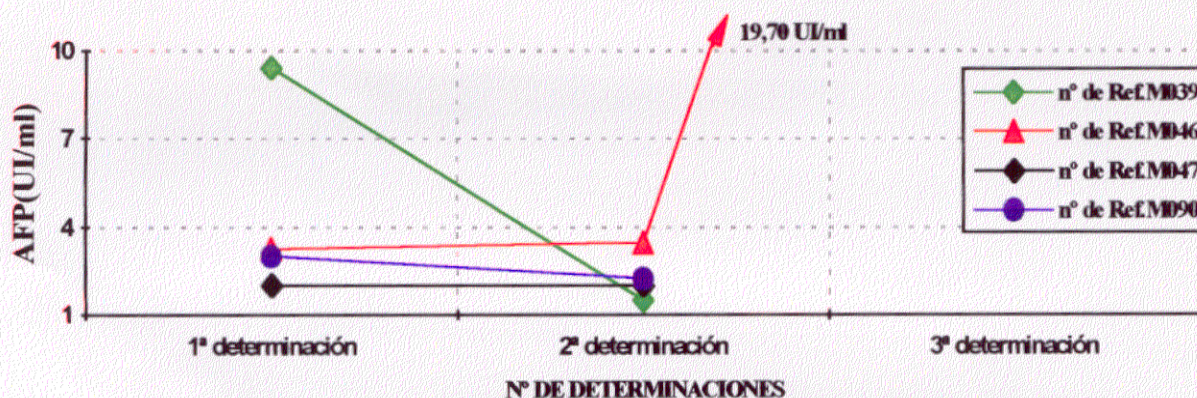


Fig.25. Evolución de los niveles de AFP en 4 pacientes con cáncer de mama durante determinaciones sucesivas.

Ante el riesgo inherente de recidiva en mujeres sometidas a revisión y actualmente sin tratamiento alguno, es importante realizar controles periódicos a aquellas pacientes que presenten niveles repentinamente elevados de AFP. Dos de estas mujeres (n° de Ref.M006 y M008), como se aprecia en la **tabla XXXV**, fueron sometidas a seguimiento durante varias determinaciones, observándose que los niveles elevados de AFP (8,48 y 8,29 UI/ml, respectivamente) encontrados en una 1ª determinación iban descendiendo en determinaciones posteriores, hasta situarse dentro del rango normal (1,40 y 1,50 UI/ml en una paciente, y 2,23 UI/ml en la otra). Estos niveles inicialmente elevados encontrados en ambas pacientes podrían tratarse, simplemente, de elevaciones espúreas del marcador y no indicar riesgo de recidiva, ya que los niveles se normalizaron posteriormente, sin la acción de tratamiento alguno.

TABLA XXXV. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE AFP EN DOS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y EN PERIODO DE REVISIÓN

| histología | momento del diagnóstico | det. | AFP(UI/ml) |
|--|-------------------------|------|------------|
| ductal infiltrante (n° de referencia M006) | Grupo II | 1ª | 8,49 |
| | | 2ª | 1,40 |
| | | 3ª | 1,50 |
| ductal infiltrante (n° de referencia M008) | Grupo II | 1ª | 8,29 |
| | | 2ª | 2,23 |

det.: determinación.

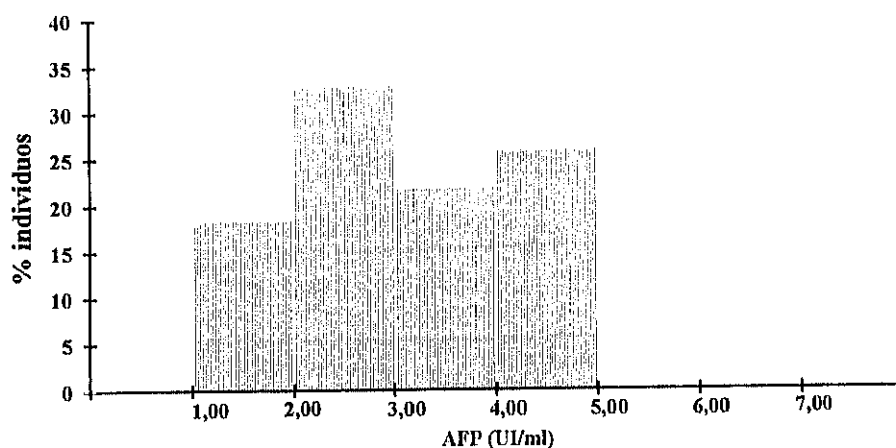
I.6. PACIENTES AFECTOS DE GLIOMAS

De los 28 pacientes analizados afectados de gliomas, 1 individuo mostró niveles elevados de AFP (>7,00 UI/ml), lo que representa un 3,57% del total de la muestra analizada con gliomas. Las características del paciente analizado con niveles elevados de AFP figuran en la tabla XXXVI.

TABLA XXXVI. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE AFECTO DE GLIOMA CON NIVELES ELEVADOS DE AFP

| histología | sexo | edad | AFP(UI/ml) |
|-------------------------|-------|------|------------|
| glioblastoma multiforme | varón | 67 | 8,76 |

El resto de los pacientes mostraron niveles de AFP dentro del rango normal (1,00-7,00 UI/ml), y su distribución se muestra en la **figura 26**, en la que se observa que los niveles de AFP oscilan entre 1,00-5,00 UI/ml.


Fig.26. Distribución de los niveles normales de AFP en gliomas

En los pacientes con niveles normales de AFP se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable niveles de AFP y el factor tipo de gliomas (astrocitoma, glioblastoma, meduloblastoma y ependimoma), no apreciándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,662$) entre los diferentes tipos analizados.

En 4 de los pacientes analizados afectados de gliomas se realizó un seguimiento coincidiendo con las revisiones a que son sometidos este tipo de pacientes, analizando la evolución de los niveles de AFP en relación con la pauta terapéutica administrada (tipo de tratamiento, tipo de agente antineoplásico, intensidad de dosis y duración del intervalo entre ciclos). Como se observa en la **tabla XXXVII** y **figura 27**, respectivamente, los niveles de AFP se mantenían, en todos los casos, dentro de los límites normales, sin grandes incrementos que pudieran indicar un retroceso de la enfermedad. No obstante, en uno de los pacientes (nº de Ref.G005) se aprecia un descenso de los niveles de AFP de casi tres unidades, lo que podría indicar, además, una buena respuesta al tratamiento instaurado.

TABLA XXXVII. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE AFP EN GLIOMAS CONFORME AL TRATAMIENTO INSTAURADO

| histología | extracción | AFP(UI/ml) | tratamiento |
|--|------------|------------|-------------|
| ependimoma (nº de Ref.G005) | 1ª | 4,25 | C+RD |
| | 2ª | 1,80 | RD+QT |
| glioblastoma multiforme (nº de Ref.G017) | 1ª | 2,87 | RD |
| | 2ª | 3,68 | RD |
| ependimoma (nº de Ref.G020) | 1ª | 2,80 | RD |
| | 2ª | 3,96 | RD+QT |
| | 3ª | 4,25 | RD+QT |
| | 4ª | 3,98 | RD+QT |
| astrocitoma (nº de Ref.G021) | 1ª | 3,40 | QT+RD |
| | 2ª | 2,41 | QT+RD |

C: Cirugía; QT: Quimioterapia; RD: Radioterapia.

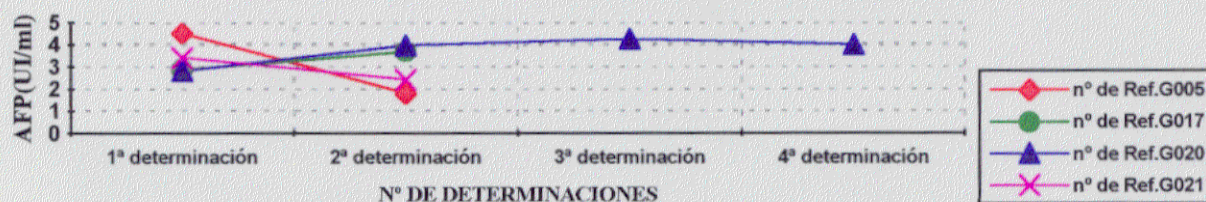


Fig. 27. Evolución de los niveles de AFP en 4 pacientes con gliomas conforme al tratamiento instaurado.

I.7. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER UROLÓGICO

En los 21 pacientes analizados afectados de cáncer urológico (9 con cáncer renal y 12 con cáncer de vejiga), no se han observado niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml).

La distribución de los valores de AFP se muestra en la **figura 28**, en la que se aprecia que los niveles de AFP oscilan entre 1,00-5,00 UI/ml.

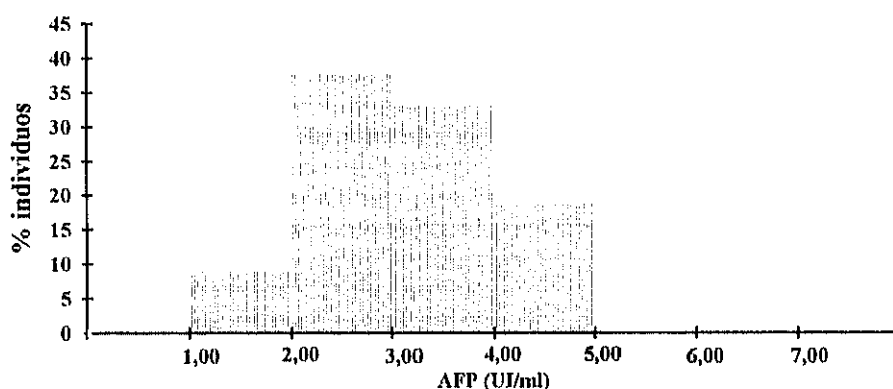


Fig.28. Distribución de los niveles de AFP en cáncer urológico.

Se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable niveles de AFP y la tipología tumoral analizada (cáncer renal y de vejiga), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,4811$) entre los dos tipos tumorales analizados.

I. 8. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

De los 16 pacientes analizados afectados de cáncer del sistema reproductor masculino (6 con cáncer de próstata y 10 con cáncer de testículo), se han observado niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml) en 6 individuos, lo que representa un **37,5%** del total de la muestra analizada. Las características de los pacientes analizados con niveles elevados de AFP figuran en la **tabla XXXVIII**.

TABLA XXXVIII. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO CON NIVELES ELEVADOS DE AFP

| tipología tumoral | histología | edad | AFP(UI/ml) | estadio |
|---------------------|-----------------|------|------------|-----------------------|
| cáncer de próstata | adenocarcinoma | 80 | 9,52 | localizado |
| cáncer de próstata | adenocarcinoma | 75 | 9,25 | localizado |
| cáncer de testículo | seminoma | 33 | 1.270 | metástasis pulmonares |
| cáncer de testículo | seminoma | 27 | 7,47 | localizado |
| cáncer de testículo | teratocarcinoma | 36 | 7,50 | localizado |
| cáncer de testículo | teratocarcinoma | 35 | 7,36 | localizado |

Atendiendo a la tipología tumoral y al tipo histológico que presentaban los 16 pacientes con cáncer del sistema reproductor masculino (Tabla XV, pág. 85), se observa que:

1. De los 6 pacientes analizados con adenocarcinoma de próstata, 2 presentaban niveles elevados de AFP, lo que representa un **33,3%** del total de pacientes con adenocarcinoma de próstata analizados.
2. De los 7 pacientes con seminomas analizados, 2 pacientes presentaban niveles elevados de AFP, lo que representa un **28,57%** del total de los pacientes con seminomas analizados.
3. Los 2 teratocarcinomas de testículo analizados presentaban niveles elevados de AFP.
4. El liposarcoma de testículo analizado no presentó niveles elevados de AFP.

La distribución de los niveles de AFP en los 10 pacientes con cáncer del sistema reproductor masculino que presentaban niveles de AFP dentro del rango normal (1,00-7,00 UI/ml) se muestra en la **figura 29**, en la que se observa que los niveles de AFP oscilan entre 1,00-5,00 UI/ml.

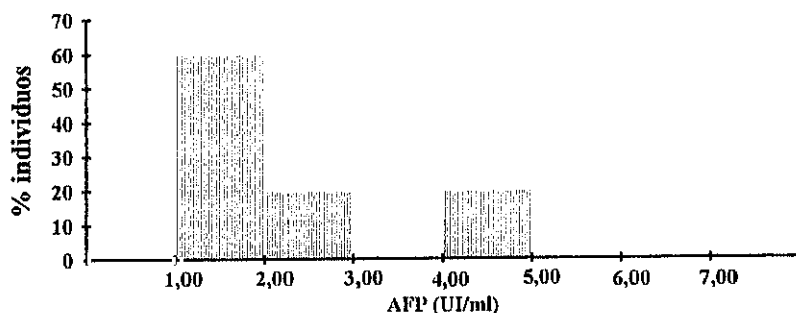


Fig. 29. Distribución de los niveles normales de AFP en cáncer del sistema reproductor masculino

En pacientes con niveles normales de AFP se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable niveles de AFP y el factor, tipología tumoral (cáncer de próstata y de testículo), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,4811$), entre los dos tipos tumorales analizados.

En uno de los pacientes (nº de Ref.S007) con seminoma testicular se realizó un seguimiento periódico, analizando la evolución que sufren los niveles de AFP en relación con el estado clínico presentado y la pauta quimioterapéutica instaurada (tipo de agente antineoplásico, intensidad de dosis y duración del intervalo entre ciclos).

Tal como se observa en la **tabla XXXIX** y **figura 30**, respectivamente, el paciente afecto de seminoma testicular izquierdo y con metástasis pulmonares mostró en una determinación, previa al tratamiento, niveles de AFP muy elevados (1.270 UI/ml), por lo que se le administró en el Servicio de Oncología del Hospital Virgen de la Salud, quimioterapia tipo: Cisplatino, Ifosfamida y Bleomicina, del que recibió tres ciclos durante tres meses.

Al término del primer ciclo de quimioterapia, en una 2ª determinación, el paciente mostró normalización de los niveles de AFP (5,00 UI/ml), siendo confirmada la resolución de las imágenes metastásicas a nivel pulmonar. Al término de los tres ciclos de quimioterapia restantes, y coincidiendo con una 3ª y 4ª determinaciones, el paciente continuaba mostrando niveles normales de AFP (4,58 y 4,83 UI/ml, respectivamente), lo que podría indicar una buena respuesta al tratamiento administrado.

Posteriormente, este paciente fué sometido a revisiones detectándose ocho meses después, y en una 5ª determinación, elevación de los niveles de AFP (77 UI/ml) y aparición de un nódulo pulmonar en lóbulo superior izquierdo con masa adenopática en mediastino anterior, por lo que se le administró quimioterapia tipo: Cisplatino, Fosfamida y Vimblastina durante tres meses. El paciente, tras la administración de tres ciclos, no presentó respuesta al tratamiento (6ª y 7ª determinación: 349 y 340 UI/ml, respectivamente). El paciente presenta, en la actualidad, seminoma testicular con metástasis pulmonares sin respuesta al tratamiento quimioterápico.

TABLA XXXIX. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE AFP EN UN SEMINOMA CONFORME AL TRATAMIENTO INSTAURADO

| histología | determinación | AFP (UI/ml) | tratamiento |
|---------------------------|---------------|-------------|--------------------|
| seminoma (n° de Ref.S007) | 1ª | 1.270 | QT |
| | 2ª | 5,00 | QT |
| | 3ª | 4,58 | QT |
| | 4ª | 4,83 | QT |
| | 5ª | 77 | No T.(en revisión) |
| | 6ª | 349 | QT |
| | 7ª | 340 | QT |

QT: Quimioterapia; NoT.: No Tratamiento.

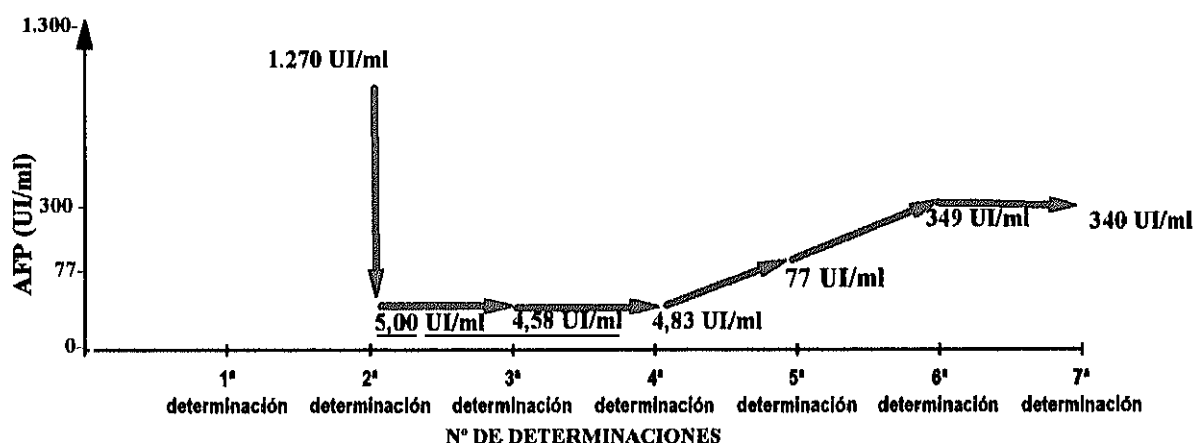


Fig.30. Evolución de los niveles de AFP en un paciente con seminoma testicular durante diferentes determinaciones.

I.9. PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR FEMENINO

De las 34 pacientes analizadas afectas de cáncer del sistema reproductor femenino, se han observado niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml) en 5 casos, lo que representa un 14,70% del total de la muestra analizada. Las características de las pacientes con niveles elevados de AFP figuran en la **tabla XL**.

TABLA XL. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR FEMENINO CON NIVELES ELEVADOS DE AFP.

| localización | histología | edad | AFP(UI/ml) | momento del diagnóstico. |
|--------------|------------------|------|------------|--------------------------|
| ovario | ca. epitelial | 69 | 7,62 | Grupo I |
| ovario | ca. epitelial | 58 | 7,54 | Grupo I |
| ovario | adeno. epitelial | 59 | 18,72 | Grupo I |
| ovario | adeno. epitelial | 65 | 9,12 | Grupo I |
| ovario | adeno. epitelial | 64 | 10,03 | Grupo I |

ca.: carcinoma; adeno.: adenocarcinoma.

Clasificadas las 34 pacientes afectas de cáncer del sistema reproductor femenino según el momento del diagnóstico: **Grupos I y II (tablas XVI y XVII, pag. 86)**, se observa que de las 16 pacientes analizadas del Grupo I, 5 presentaban niveles elevados de AFP, lo que representa un **31,25%** del total de pacientes diagnosticadas recientemente y sometidas a tratamiento, mientras que de las 18 pacientes analizadas del Grupo II (diagnosticadas con anterioridad, hace más de dos años, y actualmente sometidas a revisión), ninguna presentaba niveles elevados de AFP.

La **figura 31** muestra la distinta distribución de los niveles de AFP en pacientes con cáncer del sistema reproductor femenino grupos: I y II.

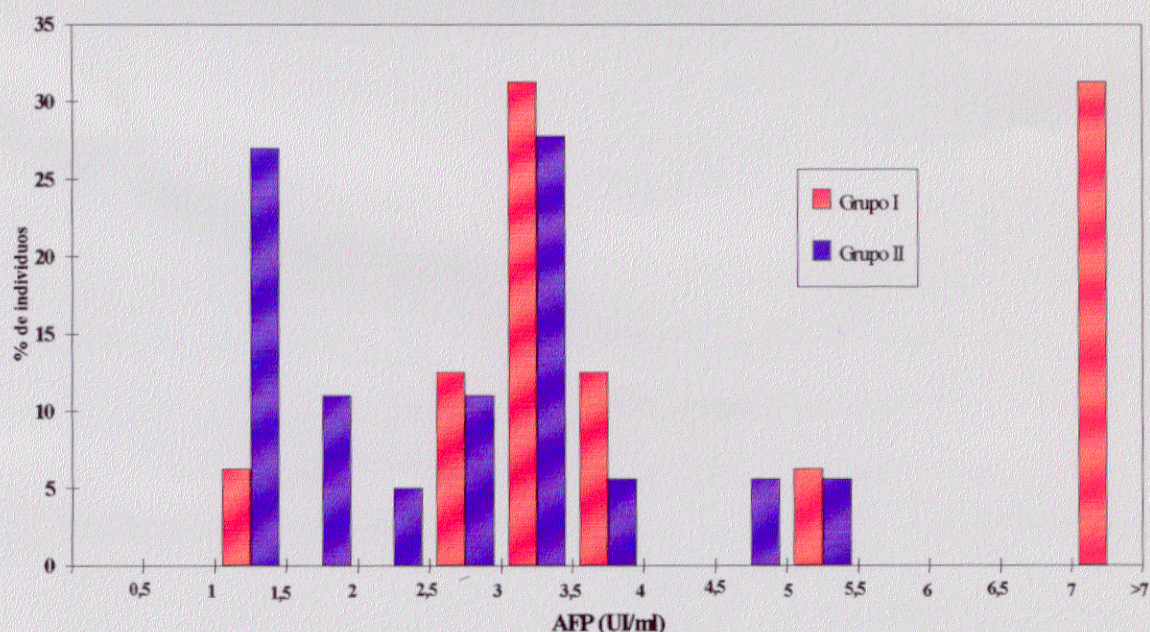


Fig.31. Distribución de los niveles de AFP en pacientes con cáncer del sistema reproductor femenino (Grupos I y II)

Para comprobar si estas diferencias eran estadísticamente significativas se procedió a un estudio de la variable niveles de AFP, por lo que se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable AFP y el factor momento del diagnóstico (Grupos I y II). Los resultados obtenidos se observan en la **tabla XLI**.

TABLA XLI. ANÁLISIS DE LA VARIANZA DE UNA VÍA PARA LA VARIABLE AFP Y EL FACTOR MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR FEMENINO

| Fuente de variación | Suma de cuadrados | g.l. | Cuadrados Medios | F | p |
|---------------------|-------------------|------|------------------|-------|---------|
| Entre Grupos | 74,97000 | 1 | 74,97000 | 7,536 | 0,0098* |
| Dentro de Grupos | 818,35660 | 32 | 9,948644 | | |
| Total (corregido) | 393,32660 | 33 | | | |

* denota una diferencia estadísticamente significativa; g.l.: grados de libertad.

Como se aprecia en la tabla XLI, existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,0098$) entre la variable **niveles de AFP** y el factor **momento del diagnóstico**, es decir, el que se trate de pacientes que hayan sido diagnosticadas recientemente y sometidas actualmente a tratamiento (Grupo I), o el que se trate de pacientes que hayan sido diagnosticadas hace más de dos años y actualmente sometidas a revisión (Grupo II), influye de forma significativa en los niveles de AFP, en las pacientes analizadas con cáncer del sistema reproductor femenino.

Atendiendo al momento del diagnóstico y a la localización del tumor en las 34 pacientes con cáncer del sistema reproductor femenino (**Tabla XVII, pag. 86**), se observa que:

1. De las 9 pacientes analizadas con cáncer de ovario pertenecientes al Grupo I, 5 tenían niveles elevados de AFP, lo que representa un **55,55%** del total de las pacientes con cáncer de ovario y diagnosticadas recientemente.
2. Estas 5 pacientes analizadas afectas de cáncer de ovario con niveles elevados de AFP, presentaban, todas ellas, neoplasias ováricas de tipo epitelial: 2 carcinomas y 3 adenocarcinomas.
3. De las 7 pacientes restantes analizadas pertenecientes al grupo I (3 con cáncer de de vagina y 4 de endometrio), ninguna presentaba niveles elevados de AFP.

4. De las 18 pacientes analizadas del Grupo II (9 con cáncer de ovario, 4 con cáncer de vagina y 5 con cáncer de endometrio), ninguna presentaba niveles elevados de AFP.

La **figura 32** muestra la distribución de los niveles de AFP existentes en el Grupo I entre los diferentes tipos de cáncer del sistema reproductor femenino analizados, en donde se observa que sólo el cáncer de ovario (en un **55,55%** de los pacientes analizados), presentaba niveles elevados de AFP.

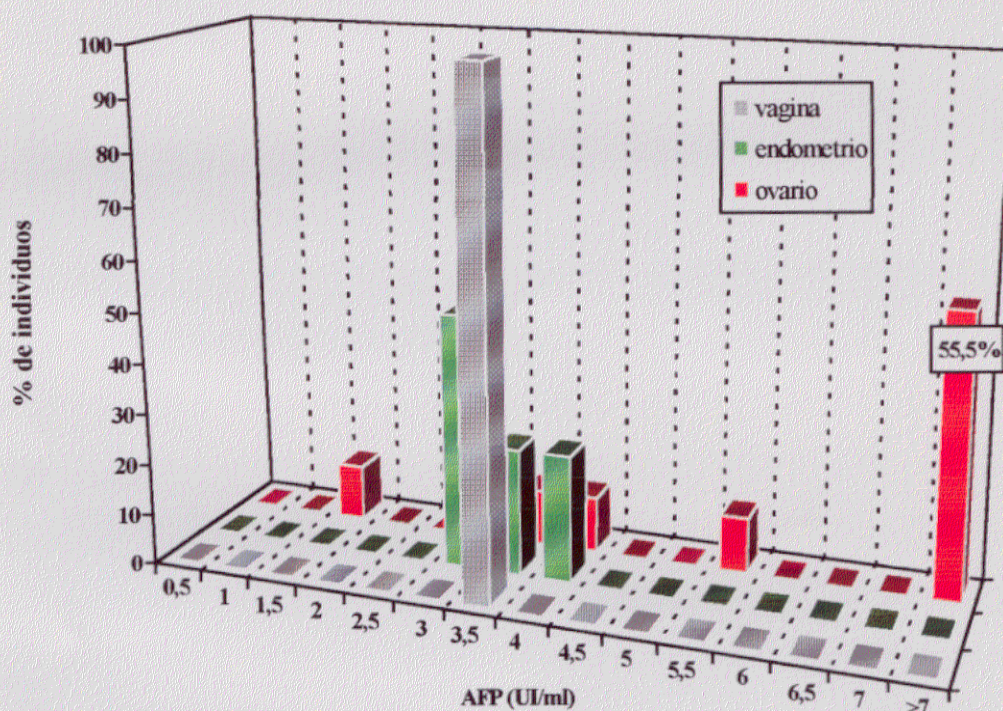


Fig.32. Distribución de los niveles de AFP en cáncer del sistema reproductor femenino del Grupo I

La distribución de los niveles de AFP en las 29 pacientes con cáncer del sistema reproductor femenino que presentaban niveles de AFP dentro del rango normal (1,00-7,00 UI/ml), se muestra en la **figura 33**, en la que se observa que la mayoría de las pacientes mostraban niveles comprendidos entre el 1,00-4,00 UI/ml.

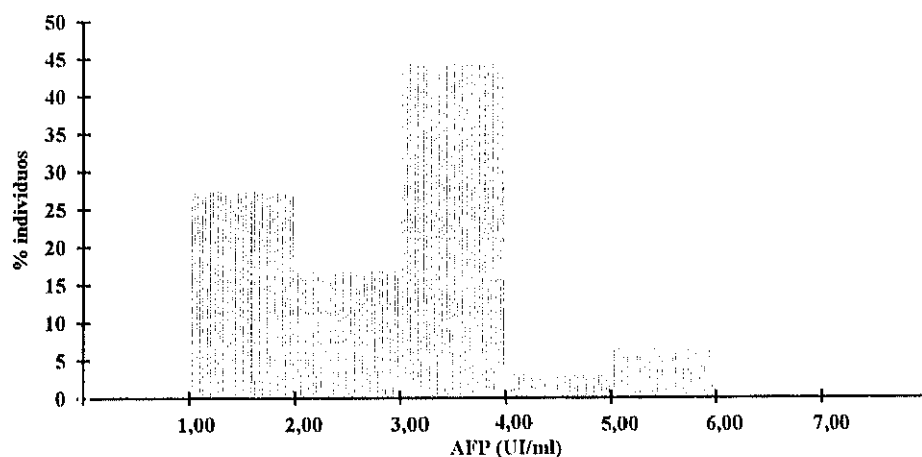


Fig. 33. Distribución de los niveles normales de AFP en cáncer del sistema reproductor femenino.

En 3 de las pacientes analizadas afectas de cáncer del sistema reproductor femenino (cáncer de ovario) se realizó un seguimiento coincidiendo con las revisiones a que son sometidas este tipo de pacientes, analizando la evolución que sufren los niveles de AFP en relación con la pauta terapéutica administrada (tipo de tratamiento, tipo de agente antineoplásico, intensidad de dosis y duración del intervalo entre ciclos).

Como se aprecia en la **figura 34** y en la **tabla XLII**, respectivamente, una paciente (nº de Ref.O003) que en una 1ª determinación mostró niveles de AFP casi patológicos (6,36 UI/ml) y en una 2ª determinación presentó niveles superiores a los límites normales (7,54 UI/ml), posteriormente, en una 3ª determinación mostró un descenso de los niveles hasta situarse dentro de límites normales (4,38 UI/ml), lo que podría indicar una buena respuesta a la terapia administrada. Otra paciente (nº de Ref.O005) que en una 1ª determinación tenía niveles de AFP dentro del rango normal (2,24 UI/ml), en una 2ª determinación mostró incrementos de AFP que superaron los límites normales (18,17 UI/ml), lo que podría indicar un fallo de la terapia administrada y, en consecuencia, un retroceso de la enfermedad.

Una tercera paciente (nº de Ref.O006) mostró en las cuatro determinaciones realizadas, niveles de AFP elevados, lo que podría indicar una mala respuesta al tratamiento

instaurado, al no producirse, en ninguna determinación, un descenso de los niveles de AFP hasta niveles normales.

TABLA XLII. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE AFP EN CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR FEMENINO CONFORME AL TRATAMIENTO INSTAURADO.

| histología | momento del diagnóstico | determinación | AFP(UI/ml) | tratamiento |
|---|-------------------------|---------------|------------|-------------|
| carcinoma de ovario (n° de Ref.O003) | Grupo I | 1ª | 6,36 | QT |
| | | 2ª | 7,14 | QT |
| | | 3ª | 4,38 | QT |
| adenocarcinoma de ovario (n° de Ref.O005) | Grupo I | 1ª | 2,24 | QT |
| | | 2ª | 18,17 | QT |
| adenocarcinoma de ovario (n° de Ref.O006) | Grupo I | 1ª | 9,12 | C+QT |
| | | 2ª | 7,38 | QT |
| | | 3ª | 10,20 | QT |
| | | 4ª | 12,00 | QT |

C: Cirugía; QT: Quimioterapia

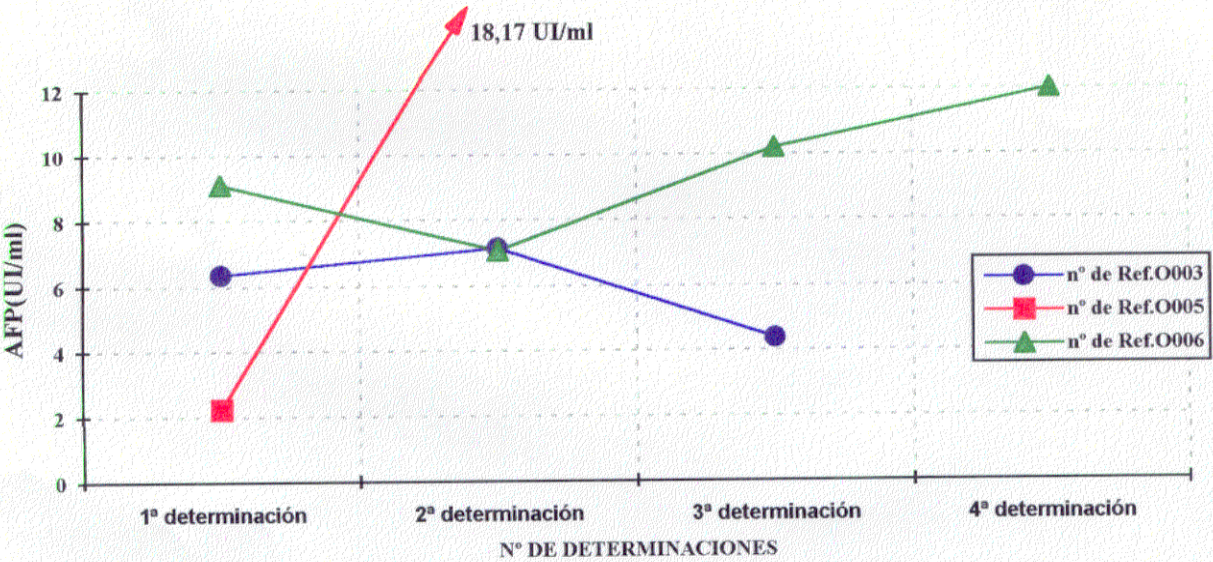


Fig. 34. Evolución de los niveles de AFP en 3 pacientes con cáncer del sistema reproductor femenino durante sucesivas determinaciones

I.10. PACIENTES AFECTOS DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

En los 7 pacientes analizados afectados de cáncer de cabeza y cuello (2 carcinomas de lengua, 3 de senos paranasales y 2 de parótida), no se han observado niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml). La distribución de los niveles de AFP se observa en la **figura 35**, en la que se aprecia que los niveles de AFP se distribuyen a lo largo de todo el intervalo (1,00-7,00 UI/ml).

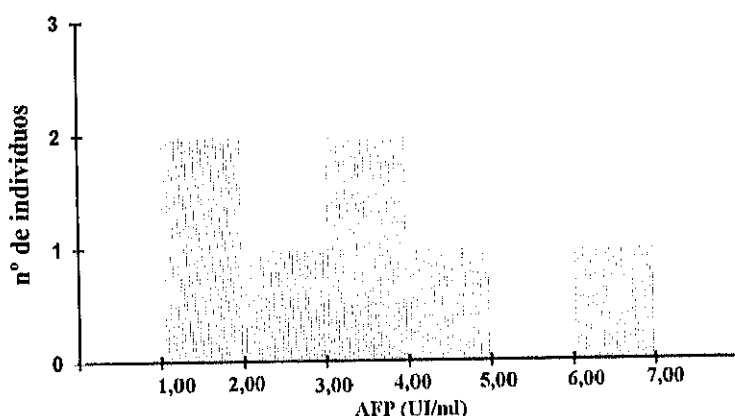


Fig. 35 Distribución de los niveles de AFP en cáncer de cabeza y cuello

1.11. PACIENTES AFECTOS DE "OTROS TUMORES MALIGNOS"

En los 10 pacientes analizados afectados de "otros tumores" (3 melanomas, 2 carcinomas paratiroides, 2 sarcomas Ewing, 1 linfopitelioma, 1 leiomiomasarcoma y 1 angiosarcoma), no se han encontrado niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml). La distribución de los valores de AFP se aprecian en la **figura 36**, en la que se observa que los niveles de AFP oscilan entre 1,00-6,00 UI/ml.

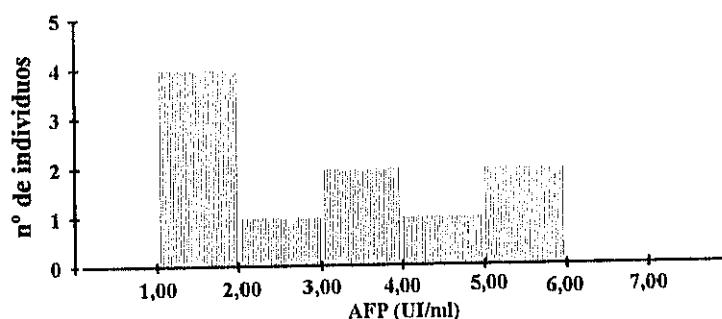


Fig.36. Distribución de los niveles de de AFP en "otros tumores".

II. POBLACIÓN DE PACIENTES CON PROCESOS TUMORALES BENIGNOS

II.1. PACIENTES AFECTAS DE MIOMAS

De las 15 pacientes analizadas afectas de miomas, ninguna mostró niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml). La distribución de los valores de AFP se muestra en la **figura 37**, en la que se observa que los niveles de AFP oscilan entre 1,00-4,00 UI/ml.

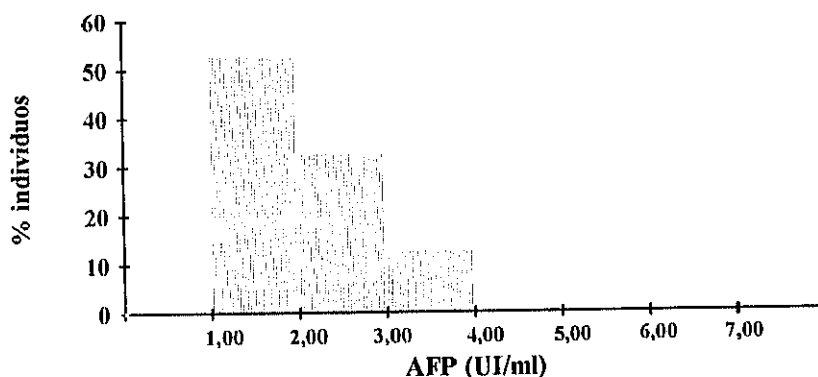


Fig.37. Distribución de los niveles de AFP en miomas.

II.2. PACIENTES AFECTOS DE ADENOMAS DE PRÓSTATA

De los 46 individuos analizados afectados de adenomas de próstata, ninguno presentó niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml). La distribución de los valores de AFP se detalla en la **figura 38**, en la que se observa que la mayoría de los pacientes mostraban niveles de AFP comprendidos entre 1,00-5,00 UI/ml.

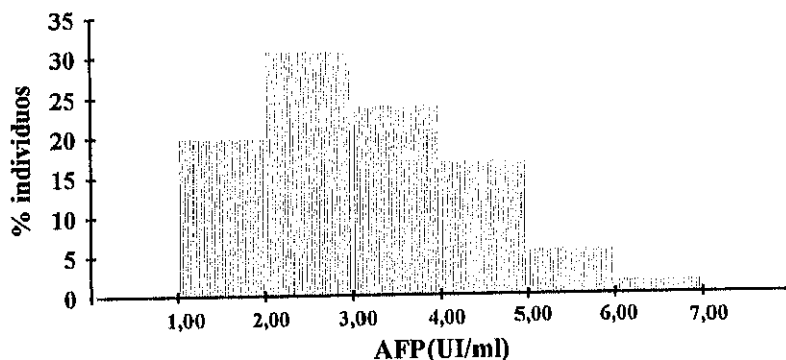


Fig. 38. Distribución de los niveles de AFP en adenoma de próstata.

III. POBLACIÓN DE PORTADORES CRÓNICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

De los 93 pacientes portadores crónicos del virus de la hepatitis B, 10 mostraron niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml), lo que representa un 10,75% del total de la muestra analizada con hepatitis B crónica. Las características de los 10 pacientes analizados con niveles elevados de AFP figuran en la **tabla XLIII**.

**TABLA XLIII. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES
PORTADORES CRÓNICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B
CON NIVELES ELEVADOS DE AFP**

| sexo | edad | AFP(UI/ml) | marcadores serológicos presentes |
|-------------|-------------|-------------------|---|
| mujer | 30 | 13,22 | AgHBs; Anti HBe |
| mujer | 28 | 24,17 | AgHBs; AntiHBe |
| varón | 29 | 8,72 | AgHBs; AntiHBe |
| varón | 34 | 20,40 | AgHBs; AntiHBe |
| mujer | 25 | 7,44 | AgHBs; AntiHBe |
| varón | 22 | 8,54 | AgHBs; AntiHBe |
| varón | 21 | 7,82 | AgHBs; AntiHBe |
| varón | 20 | 7,99 | AgHBs; AntiHBe |
| varón | 27 | 7,50 | AgHBs; AgHBe |
| varón | 44 | 9,64 | AgHBs; AgHBe |

AgHBs: antígeno de "superficie" del virus de la hepatitis B; AgHBe: antígeno "e" del virus de la hepatitis B; Anti HBe: anticuerpo del antígeno "e" del virus de la hepatitis B

En los pacientes analizados portadores crónicos del virus de la hepatitis B se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable niveles de AFP y el factor marcador serológico de infectividad (AgHBe y AntiHBe), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,4739$) entre pacientes portadores de alta infectividad (AgHBs y AgHBe positivos) y pacientes portadores de baja infectividad (AgHBs y AntiHBe positivos).

La distribución de los niveles de AFP en los 83 pacientes portadores crónicos del virus de la hepatitis B que presentaban niveles de AFP dentro del rango normal, se muestra en la **figura 39**, en la que se observa que la mayoría de los pacientes mostraban niveles comprendidos entre 1,00-6,00 UI/ml.

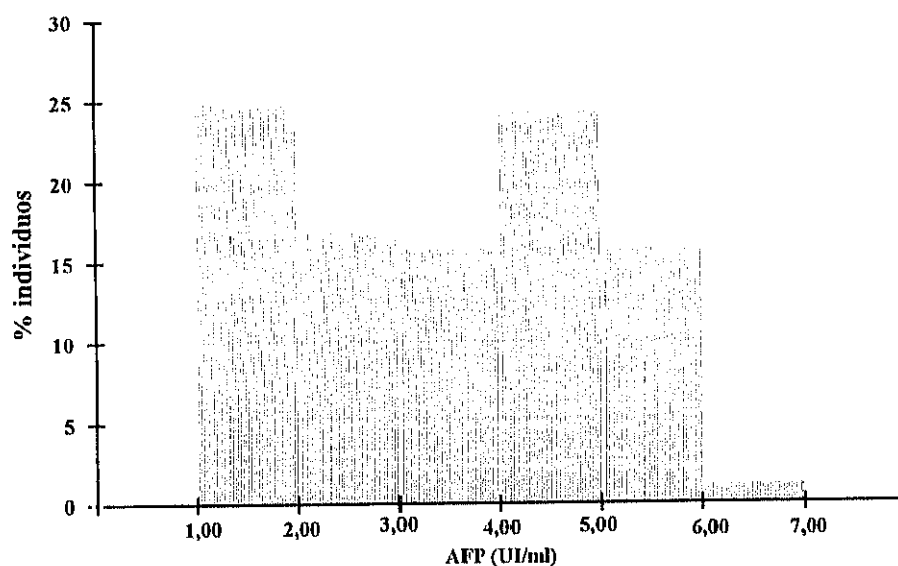


Fig.39. Distribución de los niveles normales de AFP en portadores crónicos del virus de la hepatitis B.

IV. POBLACIÓN DE INDIVIDUOS ALCOHÓLICOS

De los 163 pacientes alcohólicos analizados, 11 mostraron niveles elevados de AFP (>7,00 UI/ml), lo que representa un 6,74% del total de la muestra analizada. Las características de los pacientes analizados con niveles elevados de AFP figuran en la **tabla XLIV**.

TABLA XLIV. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ALCOHÓLICOS CON NIVELES ELEVADOS DE AFP

| hepatopatía | sexo | edad | AFP (UI/ml) | hábitos (consumo:tabaco/día) | cantidad ingesta de alcohol | estado clínico |
|-------------------------|-------------|-------------|------------------------|---|--|---------------------------|
| no filiada | mujer | 49 | 9,71 | no fumadora | excesivo diario | Grupo I |
| hepatitis alcohólica | varón | 46 | 10,75 | fumador (sin determinar) | sin determinar | Grupo I |
| no filiada | varón | 47 | 7,50 | fumador (>20 cigarrillos/día) | excesivo diario | Grupo I |
| hígado graso | varón | 54 | 7,47 | fumador (>20 cigarrillos/día) | excesivo diario | Grupo I |
| hígado graso | varón | 58 | 8,67 | fumador (>20 cigarrillos /día) | excesivo ocasional | Grupo I |
| hígado graso | varón | 54 | 7,95 | fumador (>20 cigarrillos /día) | excesivo diario | Grupo I |
| hígado graso | varón | 56 | 7,52 | no fuma | excesivo diario | Grupo I |
| hepatitis alcohólica | varón | 37 | 30,94 | fumador (>20 cigarrillos /día) | excesivo diario | Grupo I |
| hepatitis alcohólica | varón | 34 | 7,24 | fumador (>20 cigarrillos /día) | excesivo diario | Grupo I |
| hígado graso | mujer | 35 | 8,21 | fumador (sin determinar) | sin determinar | Grupo I |
| cirrosis | varón | 32 | 8,27 | fumador (>20 cigarrillos /día) | excesivo diario | Grupo I |

Clasificados los 163 pacientes alcohólicos según el estado clínico presentado: **Grupos I y II** (tablas XXII y XXIII, págs. 90 y 91, respectivamente), se observa que los 11 pacientes que presentaban niveles elevados de AFP pertenecían todos ellos al Grupo I, lo que representa un 16,41% del total de pacientes alcohólicos que mostraban signos clínicos y bioquímicos claros de hepatopatía etílica, mientras que no se observaron valores elevados de AFP en ninguno de los 96 pacientes del Grupo II, pacientes alcohólicos que no mostraban todavía

evidencia clínica alguna de enfermedad, o que mostraban otra patología producida, o no, por la acción tóxica del alcohol. La **figura 40** muestra, además, la distinta distribución de los niveles de AFP existente entre ambos grupos (I y II) en pacientes alcohólicos.

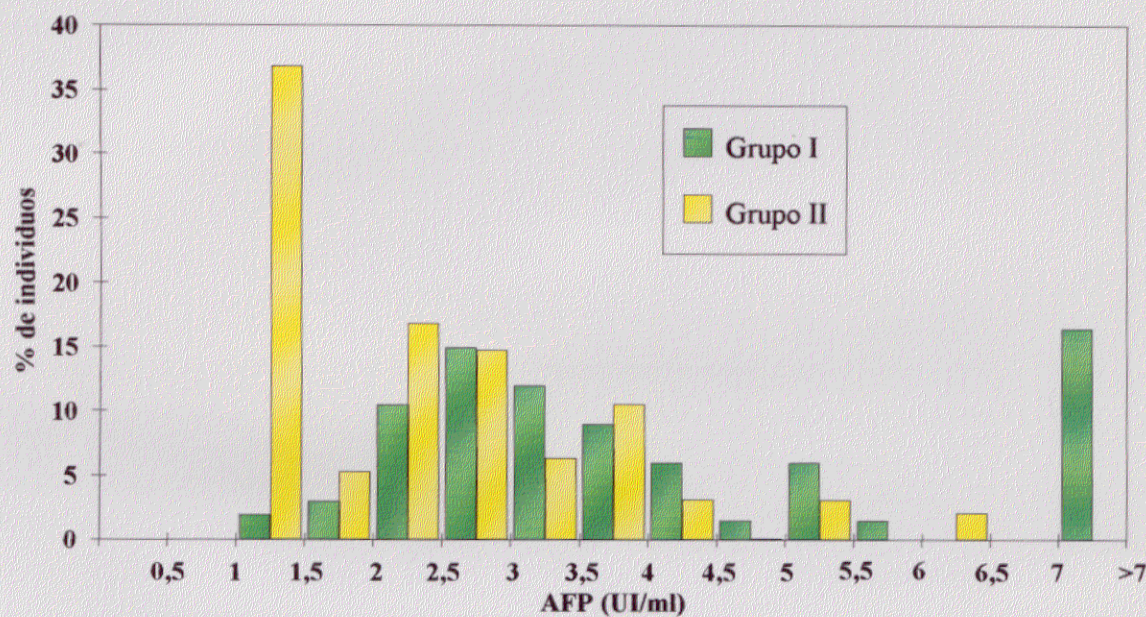


Fig.40. Distribución de los niveles de AFP en pacientes alcohólicos (Grupos I y II)

Para comprobar si estas diferencias eran estadísticamente significativas se procedió a un estudio de la variable niveles AFP, por lo que se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable AFP y el factor estado clínico presentado (Grupos I y II). Los resultados obtenidos se aprecian en la **tabla XLV**.

TABLA XLV. ANÁLISIS DE LA VARIANZA DE UNA VÍA PARA LA VARIABLE AFP Y EL FACTOR ESTADO CLÍNICO PRESENTADO EN LOS PACIENTES ALCOHÓLICOS

| Fuente de variación | Suma de cuadrados | g.l. | Cuadrados Medios | F | p |
|---------------------|-------------------|------|------------------|--------|---------|
| Entre Gupos | 104,5534 | 1 | 104,55340 | 14,126 | 0,0002* |
| Dentro de Grupos | 1191,6682 | 161 | 7,40167 | | |
| Total (corregido) | 1296,2216 | 162 | | | |

* denota una diferencia estadísticamente significativa; g.l.: grados de libertad.

Como se aprecia en la tabla XLV, existe una relación estadísticamente significativa entre la variable **niveles de AFP** y el factor **estado clínico presentado** ($p=0,0002$), es decir, el estado clínico (que pertenezcan al Grupo I o al Grupo II) va a influir de forma significativa en los niveles de AFP detectados en los pacientes alcohólicos analizados.

Del mismo modo, se realizó un análisis multifactorial de la varianza para averiguar si existía algún otro factor (fumador o no y cantidad en la ingesta de alcohol) que pudiera influir también significativamente en los niveles de AFP. Los resultados obtenidos se aprecian en la **tabla XLVI**.

TABLA XLVI. ANÁLISIS MULTIFACTORIAL DE LA VARIANZA PARA LA VARIABLE AFP EN PACIENTES ALCOHÓLICOS

| Fuente de Variación | Suma de Cuadrados | grados de libertad | F | p |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------|----------|
| Fumador o no | 4,3264 | 1 | 0,537 | 0,4724 |
| Cantidad en la ingesta de alcohol | 27,9905 | 4 | 0,869 | 0,4839 |
| Residual | 1264,0718 | 157 | | |
| Total (Corregido) | 1296,2216 | 162 | | |

Como se aprecia en la tabla XLVI, no existe una relación estadísticamente significativa entre la variable AFP con el ser fumador y con la cantidad en la ingesta de alcohol ($p=0,4724$ y $0,4839$, respectivamente).

De acuerdo con estos resultados en los pacientes alcohólicos analizados, el **estado clínico presentado**, es decir, el que se trate de pacientes que mostrasen signos clínicos y bioquímicos evidentes de hepatopatía etílica (Grupo I), o el que se tratase de pacientes que no mostrasen todavía evidencia clínica alguna de enfermedad o de pacientes que mostrasen otra patología producida, o no, por la acción tóxica del alcohol (Grupo II), influye significativamente en los niveles de AFP detectados. Sin embargo, el ser fumador o no y la cantidad en la ingesta de alcohol (excesivo diario, excesivo frecuente, moderado diario, excesivo ocasional y sin determinar) no parecen influir de forma significativa.

La distribución de los pacientes alcohólicos que presentaban niveles normales de AFP (1,00-7,00 UI/ml) se aprecia en la **figura 41**, en la que la mayoría de los pacientes mostraban niveles comprendidos entre 1,00-4,00 UI/ml.

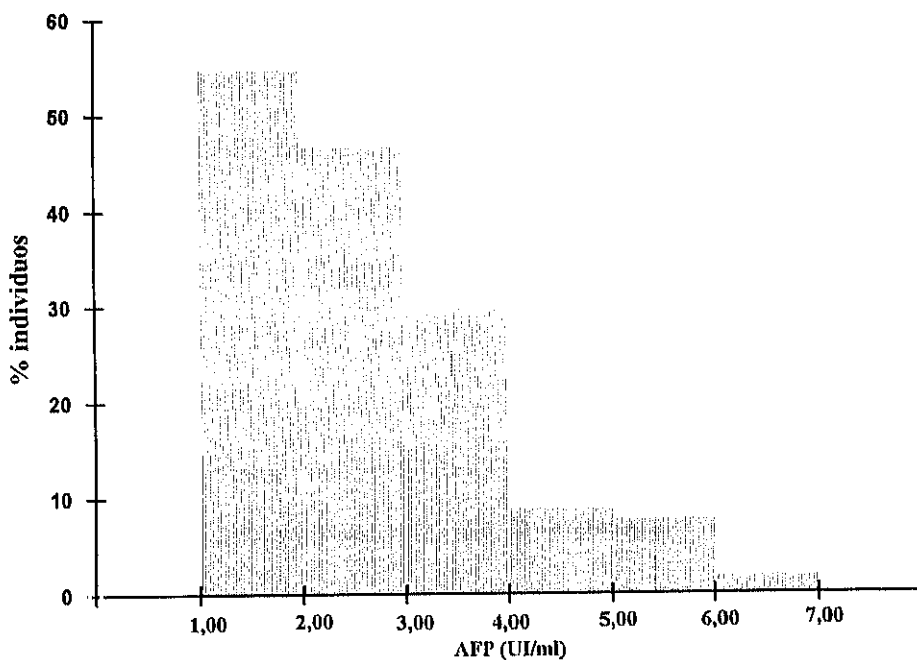


Fig.41. Distribución de los niveles normales de AFP en alcohólicos.

En los pacientes que mostraron niveles normales de AFP también se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable niveles de AFP y el factor estado clínico presentado (Grupos I y II). Los resultados obtenidos se aprecian en la **tabla XLVII**.

TABLA XLVII. ANÁLISIS DE LA VARIANZA DE UNA VÍA PARA LA VARIABLE AFP Y EL FACTOR ESTADO CLÍNICO PRESENTADO EN LOS PACIENTES ALCOHÓLICOS CON NIVELES NORMALES DE

| AFP | | | | | |
|---------------------|-------------------|------|------------------|-------|---------|
| Fuente de variación | Suma de cuadrados | g.l. | Cuadrados Medios | F | p |
| Entre Gupos | 5,62489 | 1 | 5,62489 | 4,143 | 0,0436* |
| Dentro de Grupos | 203,66830 | 150 | 1,35778 | | |
| Total (corregido) | 209,29319 | 151 | | | |

* denota una diferencia estadísticamente significativa.

Como se aprecia en la tabla XLVII, existe también una relación estadísticamente significativa entre la variable **niveles de AFP** y el factor **estado clínico presentado** ($p=0,0436$), es decir, también en los pacientes alcohólicos analizados con niveles normales de AFP el estado clínico (que pertenezcan al Grupo I o al Grupo II) va a influir de forma significativa en los niveles de AFP detectados.

En 6 de los pacientes alcohólicos se realizó un seguimiento coincidiendo con las revisiones a que son sometidos estos pacientes, analizando las modificaciones que sufren los niveles de AFP en relación con la evolución de la enfermedad. Los resultados obtenidos se aprecian en la **tabla XLVIII** y **figura 42**, respectivamente, en donde se observa que el paciente nº de Referencia: A15, con una posible hepatopatía, que en una 1ª determinación mostró niveles de AFP dentro del rango normal (2,76 UI/ml), en una determinación posterior mostró incrementos de AFP que superaron los niveles normales (10,85 UI/ml), coincidiendo, según su historia clínica, con el desarrollo de la hepatopatía hasta el estado de hepatitis alcohólica.

Un segundo paciente (nº de Referencia: A25) mostró en una 1ª determinación niveles normales de AFP (2,12 UI/ml), no obstante, en una 2ª determinación mostró grandes incrementos de AFP que superaron los niveles normales (34,17 UI/ml), coincidiendo, según la historia clínica, con el desarrollo de la hepatopatía hasta el estado de posible cirrosis hepática.

Otro paciente (nº de Referencia: A29) con una situación de portador del virus de la hepatitis B mostró, en las dos determinaciones realizadas, niveles elevados de AFP (7,50 y 12,33 UI/ml, respectivamente). Este incremento entre ambas determinaciones de casi 5 unidades que sobrepasaban los límites normales podría indicar el desarrollo desde el estado de portador aparentemente sano hacia otro con una afectación hepática mayor, aún cuando las pruebas clínicas realizadas se mantuviesen todavía normales. En los otros 3 pacientes se apreciaron pocas modificaciones en los niveles de AFP (siempre se mantuvieron dentro del rango normal).

TABLA. XLVIII EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE AFP EN ALCOHÓLICOS CONFORME A LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.

| nº de Referencia | determinación | AFP(UI/ml) | situación clínica |
|------------------|---------------|------------|--|
| A15 | 1ª | 2,76 | posible hepatopatía |
| | 2ª | 10,85 | hepatitis alcohólica |
| A25 | 1ª | 2,12 | posible hepatitis |
| | 2ª | 34,17 | hepatopatía crónica (posible cirrosis) |
| A29 | 1ª | 7,50 | portador de hepatitis B |
| | 2ª | 12,33 | portador de hepatitis B (analítica normal) |
| A59 | 1ª | 3,28 | hepatitis alcohólica |
| | 2ª | 3,36 | hepatitis alcohólica |
| A70 | 1ª | 3,93 | hepatitis alcohólica |
| | 2ª | 3,48 | hepatitis alcohólica |
| A147 | 1ª | 2,05 | sin enfermedad clínica |
| | 2ª | 3,85 | sin enfermedad clínica |

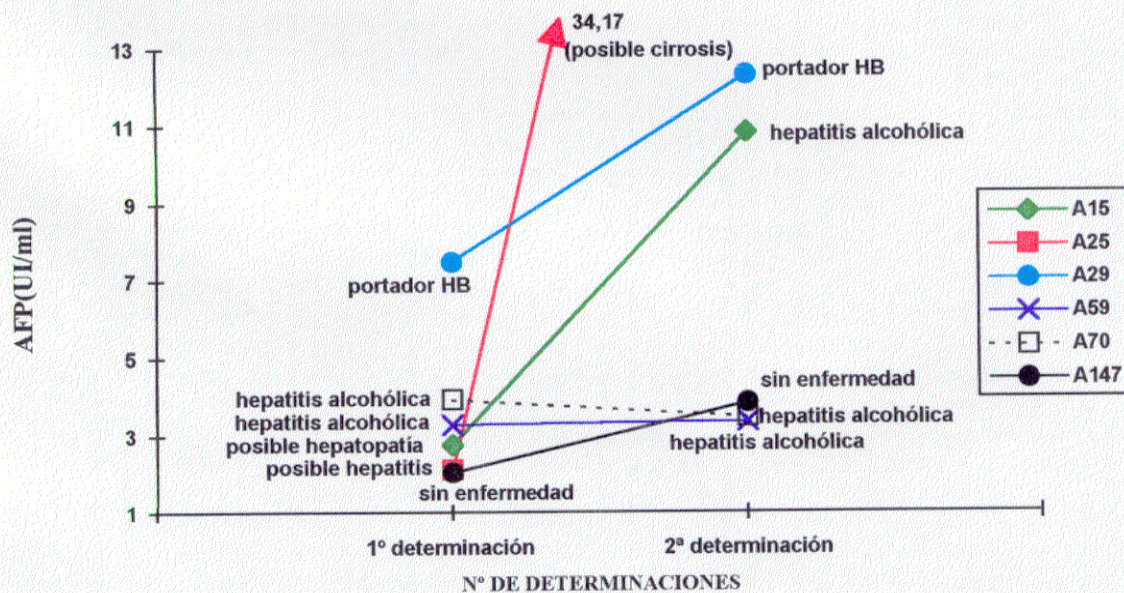


Fig.42. Evolución de los niveles de AFP en 6 pacientes alcohólicos durante sucesivas determinaciones

DISCUSIÓN



I. POBLACIÓN DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

I.1. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE PULMÓN

En la bibliografía existente hasta el momento no hay datos definitivos acerca de la utilidad de la AFP en procesos neoplásicos de origen pulmonar, sin embargo, autores como: E. Sugiyama y col., T. Ueno y col. y R. Yasunam y col. (116, 118, 191), han descrito casos aislados de producción de AFP por las células pulmonares del carcinoma sin estar, además, el hígado afectado por tal proceso degenerativo. Estas observaciones coinciden con los resultados obtenidos en esta tesis doctoral en los pacientes analizados con cáncer de pulmón, en los cuales, un **8,57%** del total de la muestra con cáncer de pulmón analizada presentaba niveles elevados de AFP ($>7,00$ UI/ml).

Si bien E. Sugiyama y col., T. Ueno y col. y R. Yasunam y col., describen producción de AFP en cáncer de pulmón, solamente el primero especifica qué tipo histológico de neoplasia pulmonar es la responsable de tal producción, de ahí la importancia de los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, en donde se observa que todos los pacientes con cáncer de pulmón que mostraban niveles elevados de AFP presentaron un carcinoma de tipo epidermoide, por lo que si nos ceñimos a este tipo histológico, el porcentaje de pacientes con niveles elevados de AFP pasaría a ser del **15,78%**.

Esto indicaría que la determinación de AFP en pacientes con sospecha clínica inicial de cáncer pulmonar, podría servir como complemento a las exploraciones instrumentales (examen citológico del esputo, broncoscopia con biopsia,...etc.) necesarias para la confirmación del tipo histológico padecido.

Por otra parte es un hecho aceptado que en el 90-95% de los pacientes con carcinoma hepatocelular se producen niveles de AFP superiores a las 1.200 UI/ml (97). HC.Ho y A. Trinchieri (192,193) afirman, además, que la determinación de AFP ofrece también una gran sensibilidad en la confirmación del diagnóstico de metástasis hepáticas.

Esto se ha podido corroborar en uno de los pacientes analizados en esta tesis doctoral con niveles elevados de AFP (varón de 65 años de edad con carcinoma epidermoide de pulmón localizado y niveles de AFP de 2.871 UI/ml). Esta concentración tan elevada induciría a sospechar que no serían, solamente, las células pulmonares del carcinoma las responsables de estos niveles, sino que también podían existir metástasis hepáticas subclínicas no detectables, en un principio, en la exploración inicial y causantes (junto con las células del carcinoma pulmonar) de tal concentración. Por tanto, la determinación de los niveles de AFP podría servir de utilidad en la detección de metástasis hepáticas en estadio inicial, con la ventaja adicional de no implicar traumatismo en el paciente.

Por lo que respecta al seguimiento de la evolución del proceso neoplásico tras la administración del tratamiento en los cuatro pacientes con cáncer de pulmón analizados, no se apreciaron grandes variaciones de los niveles de AFP durante las sucesivas determinaciones realizadas, lo que podría indicar una buena respuesta al tipo de tratamiento instaurado en cada momento.

I.2 PACIENTES AFECTOS DE LINFOMAS

No existen trabajos en la bibliografía acerca de la utilidad o no de la determinación de la AFP en pacientes con linfomas. En la muestra analizada en esta tesis doctoral con linfomas un 7,4% del total mostró niveles elevados de AFP y, si agrupamos a los pacientes según la tipología tumoral (linfoma Hodgkin y no Hodgkin), un 9,5% del total de pacientes no Hodgkin analizados mostró niveles elevados de AFP, mientras que ninguno de los Hodgkin mostró niveles elevados, lo que podría deberse, junto a otras causas, al menor número de pacientes analizados.

Sin embargo, al tratarse de una casuística reducida, la determinación de AFP en

pacientes afectos de linfomas no Hodgkin no podría recomendarse aún como método de screening previo a las pruebas diagnósticas iniciales.

En linfomas es muy importante el seguimiento de la evolución del proceso neoplásico tras la pauta quimioterapéutica, ya que algunos subtipos de linfomas no Hodgkin son totalmente curables con la administración de la terapia adecuada. De los tres pacientes con linfomas no Hodgkin analizados y sometidos a seguimiento tras quimioterapia, uno evidenció aumento de los niveles de AFP hasta situarse en niveles patológicos, lo que podría representar el primer parámetro de aviso de resistencia tumoral al tratamiento instaurado y producir, por tanto, un retroceso de la enfermedad.

En los otros dos pacientes analizados afectos de linfomas y sometidos a seguimiento tras quimioterapia, no se apreciaron grandes variaciones en los niveles de AFP que pudieran indicar, de algún modo, una mala respuesta al tratamiento administrado.

I.3. PACIENTES AFECTOS DE MIELOMAS

No se han encontrado trabajos en la bibliografía que utilicen a la AFP como marcador tumoral en pacientes afectos de mielomas. Sin embargo, en esta tesis doctoral se han obtenido niveles elevados de AFP en un **17,65%** del total de pacientes analizados con mielomas, no obstante, dado que tales niveles patológicos se sitúan próximos al límite de la normalidad y que, además, la muestra analizada es de tamaño reducido, no es posible recomendar la determinación de AFP como marcador tumoral válido en este tipo de patología oncológica.

PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DE DIGESTIVO

En 1975, K.Robert Mc Intire (108), analizando los niveles de AFP en una muestra

compuesta por diferentes procesos neoplásicos del tracto gastrointestinal, observó niveles elevados de AFP en el 15% del total de pacientes con cáncer gástrico analizados, en el 24% de los pacientes con cáncer de páncreas, en el 25% de los pacientes con carcinoma de tracto biliar y en el 3% de los pacientes con cáncer de colon o recto. No obstante, aunque se conocía que algunos tipos de tumores del tracto digestivo podían producir una síntesis elevada de AFP, no se conocía de forma específica, qué tipo o tipos, de neoplasias digestivas eran las responsables de esta elevación.

Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, no solo corroboran los resultados observados por K. Robert Mc Intire en base a la producción de AFP en un tipo determinado de neoplasia digestiva, sino que se observan, además, valores porcentuales más altos. Así, mostraron niveles de AFP elevados un **26,08%** del total de neoplasias de digestivo analizadas y, en particular, un **42,85%** del total de pacientes con cáncer de estómago y un **25%** del total de pacientes con cáncer de colon. Además, ninguno de los pacientes con cáncer de recto mostró niveles elevados de AFP lo que podría estar en concordancia también con el 3% obtenido por K. Robert Mc Intire (108) en pacientes con cáncer de colon o recto, ya que el autor no especifica en su trabajo que tipo de neoplasia (colon o recto) es la responsable de la producción de AFP, y por tanto, podría ser entonces el cáncer de colon el único responsable de tal producción, no estando implicado el cáncer de recto en ese 3% observado.

Por tanto, en base a los resultados de esta tesis doctoral, en donde un **42,85%** de los pacientes con cáncer de estómago analizados y un **25%** de los pacientes con cáncer de colon analizados mostraron niveles elevados de AFP, la determinación de AFP en este tipo de neoplasias digestivas: **estómago y colon**, podría servir de utilidad en la confirmación del diagnóstico clínico inicial, convirtiéndose así en marcador tumoral idóneo de estas patologías. Por tanto, sería recomendable su uso en aquellos pacientes que mostraran una sintomatología clínica evidente de patología oncológica digestiva.

Además, el cáncer de estómago presenta un crecimiento rápido (en la mayoría de los casos de forma asintomática) penetrando a través de la pared gástrica y produciendo, muy tempranamente, metástasis hepáticas. Por tanto, la determinación de AFP en los pacientes con cáncer de estómago podría servir también, como método "predictivo" útil del riesgo existente en este carcinoma de producir metastatización, dada la relación existente entre concentración del marcador y extensión tumoral.

Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, por lo que respecta al cáncer de recto, en los que ningún paciente mostró niveles elevados de AFP, no hacen recomendable la determinación de AFP como marcador tumoral de esta patología.

Por lo que respecta al cáncer de páncreas, el resultado obtenido en esta tesis doctoral concuerda con los resultados obtenidos en observaciones aisladas por S. Skawamoto y col. (194) y T. Nojima y col. (195), en donde se observaron también niveles elevados de AFP en sendos casos de carcinoma pancreático. Si bien es muy indicativo que el paciente con cáncer de páncreas analizado en esta tesis doctoral mostrase niveles elevados de AFP, debemos considerarlo como una observación aislada, y por ello no es posible recomendarla aún como método de screening previo a la confirmación diagnóstica inicial.

En cuatro de los pacientes analizados con cáncer de digestivo y metástasis a distancia, se observaron niveles de AFP de: 92,52; 12,76; 9,76 y 7,56 UI/ml, tales niveles no son indicativos de la diseminación existente, ya que, en ningún caso, llegan a sobrepasar el rango de las 1.200 UI/ml y, sin embargo, si lo son de la patología neoplásica digestiva.

Si tenemos en cuenta el carácter oncofetal de la AFP, es decir, que se trata de una proteína producida por el tumor mismo y que deriva comúnmente de los tejidos en los que esta proteína se sintetiza normalmente en el periodo embrionario y, considerando además, que la AFP es sintetizada en el periodo fetal además de en hígado y en el saco vitelino, en el tracto gastrointestinal (aunque en menor cuantía), podría explicarse, por tanto, la producción de AFP

observada en tumores gástricos y de colon, lo que justificaría la determinación de AFP (además de en cáncer de hígado y tumores germinales) en cáncer de estómago y colon.

Por lo que respecta al seguimiento de la evolución del proceso neoplásico tras la administración del tratamiento en cinco pacientes analizados con cáncer de digestivo, se observó que uno de los pacientes analizados con cáncer de estómago y metástasis hepáticas, presentó notables incrementos de los niveles de AFP llegando a superar las 1.200 UI/ml (los niveles de AFP alcanzaron las 2.000 UI/ml), lo que podría indicar una mala respuesta a la terapia administrada en ese momento y, por consiguiente, producir una nueva recaída del proceso metastásico original.

En otro paciente con cáncer de colon se observó, por el contrario, un descenso de los niveles de AFP desde niveles patológicos hasta niveles normales, lo que podría indicar una buena respuesta al tratamiento instaurado. En los otros tres pacientes no se apreciaron grandes cambios en los niveles de AFP que pudieran indicar una mala respuesta al tratamiento instaurado.

I. 5. PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA

Existe controversia entorno a la utilidad de la AFP como marcador tumoral en procesos neoplásicos de origen mamario. Sarcione y Hart (109), A. Loganath y col. (132) sugieren que la determinación de los niveles de AFP en el tejido tumoral mamario puede ser considerada de importancia en la evaluación *in vitro* del proceso degenerativo, sin embargo, autores como J. Vercelli-Retta y col. (196), en un estudio inmunohistoquímico realizado en carcinomas y fibroadenomas de mama no evidenciaron la presencia de AFP en ninguna de las células del carcinoma.

En la muestra con cáncer de mama analizada en esta tesis doctoral, un **17,50%** del total

de pacientes pertenecientes al Grupo I (pacientes diagnosticadas recientemente y sometidas actualmente a tratamiento) mostraron niveles séricos de AFP elevados, y un 5,4% del total de pacientes pertenecientes al Grupo II (pacientes diagnosticadas con anterioridad, hace más de dos años, y sometidas actualmente a revisión) mostraron también, niveles séricos de AFP elevados.

Los diferentes porcentajes observados entre los Grupos I y II (17,50% y 5,4%, respectivamente) podrían deberse al diferente momento en el que fue realizado el diagnóstico de la enfermedad. Es decir, las pacientes del Grupo I que están padeciendo en el momento actual la enfermedad, presentan en el momento de la determinación una clara evidencia del proceso degenerativo existente, por lo que es justificable la presencia de niveles elevados de AFP en un porcentaje elevado (17,50%). Sin embargo, las pacientes del Grupo II que padecieron la enfermedad hace varios años, es probable que en el momento actual (momento de la determinación) no muestren evidencia clínica alguna del "antiguo" proceso degenerativo, por lo que se comprende también, que la presencia de niveles elevados de AFP en estas pacientes sea en un porcentaje reducido (5,4%).

Este 5,4% de mujeres pertenecientes al Grupo II con niveles patológicos de AFP podría indicar:

a).- Potencial riesgo de padecer una recidiva posterior, detectado con anterioridad a cualquier otro método diagnóstico, y siendo conveniente someter a la paciente a un control más estricto que pudiera prevenir, de alguna forma, el inicio y desarrollo de la posible recidiva.

Esto ha sido comprobado en una de las pacientes analizadas en esta tesis doctoral, mujer de 72 años e intervenida hace varios años de carcinoma ductal infiltrante derecho: T₃N₁M₀. En un momento determinado del seguimiento, y a pesar de que la paciente no mostraba en principio sintomatología alguna de eventual recidiva, evidenció niveles elevados de AFP, confirmándose 8 meses después de la determinación, mediante técnicas instrumentales, recidiva en mama izquierda.

b).- Elevaciones espúreas del marcador que no indican riesgo de recidiva, si los niveles de AFP se normalizan posteriormente en las determinaciones sucesivas, tal como se aprecia en la **Tabla XXXV** (pacientes: nº de Ref. M006 y M008).

Al realizar un análisis de la varianza de una vía para la variable niveles de AFP y el factor momento del diagnóstico, se comprobó, además, que existían diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AFP entre los Grupos I y II, es decir, el que una paciente pertenezca al Grupo I o al II va a influir significativamente en los niveles de AFP (no se observaron diferencias estadísticamente significativas con otros factores estudiados, como estadio de la enfermedad y estado menstrual de la paciente).

Por tanto, la determinación de AFP en pacientes diagnosticadas recientemente y sometidas actualmente a tratamiento (Grupo I), podría servir de ayuda en la confirmación del diagnóstico clínico inicial y, por otra parte, dado que el cáncer de mama es considerado como una enfermedad crónica en donde la mayoría de las recurrencias se producen en los primeros años después del tratamiento (el 85% dentro de los 5 primeros años) (148), la determinación de los niveles de AFP en pacientes diagnosticadas con anterioridad, hace más de dos años, y en la actualidad sometidas a revisión (Grupo II) podría servir de ayuda en la detección (lo más tempranamente posible y con anterioridad a cualquier otro método diagnóstico) de posibles recidivas.

Por lo que respecta al seguimiento de la evolución del proceso neoplásico tras la administración del tratamiento en cuatro pacientes con de cáncer de mama analizadas, se observa en una de las pacientes, un descenso de los niveles de AFP desde niveles patológicos hasta niveles normales, lo que podría indicar una buena respuesta a la terapia administrada. Otra paciente, por el contrario, mostró un aumento de los niveles de AFP hasta sobrepasar los niveles normales, lo que probablemente podría indicar una mala respuesta a la pauta terapéutica administrada. En las otras dos pacientes analizadas no se observaron grandes

variaciones en los niveles de AFP que pudieran indicar, de alguna forma, una mala respuesta a la pauta terapéutica instaurada.

I.6. PACIENTES AFECTOS DE GLIOMAS

Existen pocos datos acerca de la utilidad de la AFP en gliomas. En la muestra analizada en esta tesis doctoral con gliomas, solamente un individuo mostró niveles elevados de AFP, lo que representa un 3,57% del total de pacientes analizados afectados de gliomas, además este paciente presentó unos niveles de AFP que, aún siendo elevados, se situaban relativamente cercanos al límite (8,76 UI/ml), por lo que la AFP no se considera un buen marcador tumoral en este tipo de patologías.

I.7. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER UROLÓGICO

Existen en la bibliografía algunos casos aislados de producción elevada de AFP en pacientes afectados de cáncer urológico. Así Morimoto y col. (113) describen el caso de un paciente con tumor renal y múltiples metástasis en hueso y pulmón con niveles elevados de AFP, es posible que tal elevación de los niveles de AFP sea como consecuencia de una generalización del proceso metastásico original o, tal como comentan los autores, sea debida a la regeneración del tejido endodérmico dañado por la acción de las metástasis existentes, fenómeno que, por otra parte, no ocurre con ninguno de los pacientes con cáncer urológico analizados en esta tesis doctoral.

No obstante, en ninguno de los pacientes analizados en esta tesis doctoral se evidenciaron niveles elevados de AFP, por lo que a la vista de los resultados obtenidos, la determinación de AFP en este tipo de pacientes no es considerada, por el momento, de utilidad clínica.

I.8. PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

Hoy en día es un hecho incuestionable (197,198) la utilidad de la AFP como marcador tumoral de cáncer germinal de testículo. Tumores germinales del tipo: carcinoma embrionario, teratoma, tumor del seno endodérmico y tumores mixtos, producen niveles elevados de AFP en más de un 60%, aproximadamente, de los casos analizados (199), existiendo, además, una relación directa entre niveles elevados de AFP y estadio de la enfermedad (200).

Todas estas observaciones coinciden con los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, en donde los dos pacientes analizados con cáncer germinal testicular (teratocarcinomas) mostraron niveles elevados de AFP, confirmándose así la utilidad de la AFP como marcador tumoral en teratocarcinomas de testículo. Esta capacidad de síntesis de AFP guarda relación con la existencia de áreas tumorales diferenciadas en saco vitelino que pueden producir concentraciones que sobrepasen las 1.200 UI/ml (201).

Contrariamente, diversos autores (202,203) han confirmado, también, que tumores germinales de testículo del tipo: seminomas y coriocarcinomas no producen síntesis elevada de AFP. No obstante, existen en la bibliografía algunas observaciones aisladas de síntesis elevada en los casos de seminomas (204,205).

Estas observaciones aisladas coinciden, sin embargo, con los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, en donde dos de los pacientes analizados afectados de seminomas mostraron niveles elevados de AFP y, concretamente, un paciente con seminoma testicular izquierdo y metástasis pulmonar evidenció niveles de AFP de 1.270 UI/ml, por lo que se realizó un seguimiento postquimioterapia durante varios ciclos. Si bien en un principio se obtuvo casi remisión total de la enfermedad con resolución de las imágenes metastásicas y niveles normales de AFP, después de varios ciclos se comprobó que dicho paciente no respondía a la

terapia administrada, presentando finalmente recidiva de metástasis pulmonar con niveles elevados de AFP.

La síntesis de AFP en estos pacientes con seminomas podría deberse, tal como observaron Raghavan y col. en 1982 (206), a la existencia en el tumor de elementos del saco vitelino causantes a su vez de tal producción. Según esto, cuando se encuentran niveles elevados de AFP en un seminoma, siempre se ha de asumir la presencia de células no seminomatosas y tratarlo como tal (207), es decir, no tratarlo como un seminoma puro. Por tanto, la determinación de AFP en pacientes que en un principio hayan sido clasificados histológicamente como seminomas, podría servir de utilidad en la confirmación de la pureza histológica del tumor.

Por lo que respecta al cáncer no germinal de testículo no existen en la bibliografía trabajos que demuestren síntesis elevada de AFP en esta patología, datos que concuerdan con los obtenidos en esta tesis doctoral, en donde el liposarcoma de testículo analizado no evidenció niveles elevados de AFP.

Tampoco existen en la bibliografía del cáncer de próstata trabajos que describan presencia de niveles elevados de AFP en pacientes afectos de cáncer prostático. No obstante, los resultados obtenidos en esta tesis doctoral muestran que 2 de los 6 pacientes analizados afectos de cáncer prostático presentaron niveles elevados de AFP, por lo que un **33,3%** del total de la muestra con cáncer de próstata analizada evidenció niveles elevados de AFP. Si bien este hallazgo es sumamente novedoso, debido al número reducido de pacientes analizados, la determinación de AFP en pacientes con cáncer de próstata no puede ser, todavía, introducido como método orientativo útil del tipo de neoplasia padecida.

I.9. PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DEL SISTEMA REPRODUCTOR FEMENINO

En pacientes afectas de cáncer de ovario de estirpe germinal es un hecho aceptado actualmente la síntesis elevada de AFP. En los casos de disgerminomas puros es negativa, mientras que en el resto de los tumores germinales el porcentaje global de positividad es, aproximadamente, del 60% (proporciones similares a las producidas cuando se asientan en la gónada masculina) (208).

En la casuística analizada en esta tesis figura una paciente afecta de tumor germinal de ovario que mostró niveles normales de AFP. Dicha paciente había sido diagnosticada e intervenida hacía más de dos años de su proceso neoplásico, por lo que, en el momento en el que fué realizada la determinación, la paciente se encontraba en revisión, sin padecer la enfermedad y, por lo tanto, eran totalmente justificables los niveles normales de AFP observados.

Para los casos de tumores de ovario no germinales, no existen, por el contrario, trabajos en la bibliografía que describan síntesis elevada de AFP en este tipo de tumores ováricos, salvo algunas observaciones aisladas de producción elevada observadas por Motoyama y col. (110) en un tumor de las células de Sertoly-Leiding o la encontrada por Konishi y col. (111) en un cistoadenocarcinoma mucinoso.

Sin embargo, los resultados obtenidos en esta tesis doctoral muestran que un 31,25% de las pacientes con cáncer del sistema reproductor femenino y pertenecientes al Grupo I (pacientes diagnosticadas recientemente y sometidas actualmente a tratamiento) evidenciaron niveles elevados de AFP y, concretamente, todas estas pacientes mostraban, además, una patología ovárica de estirpe no germinal (epitelial), mientras que ninguna de las pacientes pertenecientes al Grupo II (pacientes diagnosticadas con anterioridad, hace más de dos años, y sometidas actualmente a revisión) mostró niveles elevados.

Además, al realizar un análisis de la varianza de una vía para la variable niveles de AFP y el factor, momento del diagnóstico (Grupos I y II), se comprobó que existían diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AFP entre los Grupos I y II, es decir, el que una paciente pertenezca al Grupo I o al II va a influir significativamente en los niveles de AFP.

Por tanto, dado que el cáncer epitelial de ovario constituye la mayor parte de tumores ováricos en mujeres y que, además, se caracteriza por un desarrollo insidioso, con frecuencia asintomático y sólo detectable en fase avanzada, pudiendo comportar la aparición de metástasis hepáticas, la determinación de AFP en pacientes con cáncer de ovario de tipo epitelial y pertenecientes al Grupo I, podría servir de utilidad como marcador tumoral de esta patología, pudiendo ser realizada como prueba complementaria de diagnóstico precoz del riesgo existente de diseminación intraperitoneal y metastatización hepática.

En relación al cáncer de vagina y endometrio, no hay en la bibliografía existente trabajos que describan producción elevada de AFP en estas patologías, lo que concuerda con los resultados observados en esta tesis doctoral en donde ninguna de las pacientes con cáncer de vagina o endometrio mostró niveles elevados de AFP. De hecho, la mayoría de las pacientes analizadas, mostraban una tumoración localizada sin evidencia alguna de metastatización hepática.

Por lo que respecta al seguimiento de la evolución del proceso neoplásico tras la administración del tratamiento en tres pacientes analizadas afectas de cáncer de ovario, se observa que una paciente que en las dos primeras determinaciones mostró niveles patológicos y casi patológicos de AFP, en una tercera determinación, evidenció un descenso de los niveles de AFP, lo que podría indicar una buena respuesta al tratamiento instaurado. Otra paciente mostró, por el contrario, un incremento de los niveles de AFP desde niveles normales hasta patológicos, lo que podría indicar una mala respuesta al tratamiento instaurado. Y por último, se observa que otra paciente evidenció, en todas las determinaciones realizadas, niveles

elevados de AFP, lo que podría indicar, al no mostrar niveles normales de AFP en ninguna determinación, una mala respuesta a la pauta terapéutica instaurada.

I.10. PACIENTES AFECTOS DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

No se han registrado casos en la bibliografía de niveles elevados de AFP en pacientes afectos de tumores de cabeza y cuello, datos que concuerdan con los resultados encontrados en esta tesis doctoral en donde tampoco se observaron niveles elevados de AFP en ninguno de los pacientes analizados con cáncer de cabeza y cuello, lo que induce a pensar que la AFP no es marcador tumoral de tumores de cabeza y cuello. No obstante, bien es verdad, que este tipo de tumores comprende un grupo bastante diverso de patologías que presentan, en todos los casos analizados, una tumoración localizada sin presencia de metástasis, y que, además, está formado por un número reducido de pacientes.

I.11 PACIENTES AFECTOS DE "OTROS TUMORES MALIGNOS"

A pesar de que se incluyen en este apartado todo un conjunto muy heterogeneo de neoplasias, en la bibliografía existente no se han encontrado niveles elevados de AFP en ninguna de las patologías pertenecientes a este grupo (melanoma, cáncer paratiroideo, sarcoma Ewing, linfoepitelioma, leiomiosarcoma y angiosarcoma). Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral tampoco evidencian niveles elevados de AFP en los pacientes analizados incluidos en el grupo de "otros tumores malignos". Hay que destacar que todas las patologías analizadas e incluidas en este grupo presentan, todas ellas, localización del proceso neoplásico, sin presentar, por el momento, generalización de tal proceso degenerativo.

II. POBLACIÓN DE PACIENTES CON PROCESOS TUMORALES BENIGNOS

II.1. PACIENTES AFECTAS DE MIOMAS

No existen en la bibliografía trabajos que describan casos con niveles elevados de AFP en pacientes con miomas, lo que concuerda con los resultados de esta tesis doctoral, en donde en ninguna de las pacientes analizadas afectas de miomas mostraron niveles elevados de AFP, además, se pudo observar que todos los valores de AFP analizados se concentraban dentro del intervalo: 1,00-4,00 UI/ml, a diferencia de los casos de cáncer de endometrio analizados en los que aún presentando todos niveles normales, se concentraban a lo largo del intervalo: 1,00-7,00 UI/ml.

II.2. PACIENTES AFECTOS DE ADENOMAS DE PRÓSTATA

Tampoco se han observado casos en la bibliografía de pacientes afectos de adenomas prostáticos y niveles elevados de AFP, lo que también está en concordancia con los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, en los cuales no se observaron niveles elevados de AFP en ninguno de los pacientes analizados con adenomas de próstata, y en los que, en la mayoría de los casos, los niveles se concentraban en el intervalo: 1,00-5,00 UI/ml. Sí se observaron, por el contrario, niveles elevados de AFP en el 33,3% de los pacientes analizados con cáncer de próstata, lo que contrasta y diferencia los procesos tumorales benignos de los malignos.

A la vista de estos resultados, en los que ningún paciente mostró niveles elevados, se podría pensar que la determinación de AFP no serviría de utilidad como marcador de procesos tumorales benignos, aunque sí los diferenciarían, en base a los niveles observados, de los procesos tumorales malignos en los que la AFP sea un buen marcador tumoral.

III. POBLACIÓN DE PORTADORES CRÓNICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Es un hecho reconocido por numerosos autores que los niveles de AFP pueden encontrarse elevados en pacientes portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs) (124, 209, 210). Estos resultados concuerdan con los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, en donde un 10,75% del total de portadores crónicos del AgHBs analizados mostró niveles elevados de AFP, cursando, la mayoría de ellos, con valores próximos al rango normal.

También está aceptado que la infección crónica del virus de la hepatitis B presenta una fuerte asociación con el desarrollo del cáncer hepático y que, además, la determinación de AFP podría ser de utilidad en el diagnóstico precoz de carcinoma hepatocelular en pacientes portadores del AgHBs (211,212). Sin embargo, autores como H.S. Lee y col. (122) están en desacuerdo con el hecho de que pacientes portadores del AgHBs con niveles elevados de AFP presenten un mayor riesgo de padecer cáncer hepático. Dichos autores afirman que la determinación de AFP en pacientes con otras enfermedades crónicas de hígado pero con el AgHBs negativo, predice de una forma más exacta este riesgo de degeneración hepática, que en aquellos pacientes que muestren únicamente el AgHBs positivo. No obstante, conviene recordar que la introducción en Alaska del screening sistemático en pacientes portadores del AgHBs redujo en un año los casos fatales de carcinoma hepatocelular desde el 100% al 50% (213).

Existe controversia también entorno al mayor riesgo de padecer cáncer hepático en aquellos pacientes portadores del AgHBs y que poseen el antígeno "e" del virus de la hepatitis B (AgHBe+) (situación que se traduce en un aumento de los niveles de AFP por encima de los niveles normales), frente a los pacientes portadores del AgHBs y, sin embargo, AgHBe negativo. Autores como M.J. Kitau y col (121) en un estudio realizado en portadores observaron diferencias estadísticamente significativas en los

niveles de AFP entre presencia o ausencia del AgHBe, además admiten que los pacientes con el AgHBe positivo presentan una mayor infectividad y un mayor riesgo de padecer cáncer hepático que los pacientes sin el AgHBe. Sin embargo, autores como Liaw y col (214,215), no observan diferencias significativas en los niveles de AFP entre pacientes AgHBe positivos o negativos. Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, tampoco muestran diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AFP entre pacientes AgHBe positivo y pacientes AgHBe negativo.

Por tanto, si bien la determinación de AFP en pacientes portadores crónicos del AgHBs, podría servir de cierta utilidad en la detección del cáncer hepatocelular en sus estadios iniciales, cuando aún es potencialmente curable, la presencia o ausencia del AgHBe en portadores no influye significativamente en los niveles de AFP detectados, no implicando, por tanto, un mayor o menor riesgo de padecer cáncer hepático.

IV. POBLACIÓN DE INDIVIDUOS ALCOHÓLICOS

La forma más leve de hepatopatía pero, a su vez, posible precursora de la hepatitis alcohólica, la constituye la denominada infiltración grasa leve (hígado graso). En la bibliografía no existen trabajos en que se determinen niveles de AFP en pacientes afectados de esta hepatopatía leve y de carácter reversible. Sin embargo, en los resultados obtenidos en esta tesis doctoral se observaron niveles elevados de AFP en 5 de los pacientes analizados afectados de hígado graso, lo que podría ser debido a una ligera afectación hepática de carácter subclínico producida, en la mayoría de los casos, por una ingesta excesiva y diaria de alcohol y traducida en un ligero aumento de los niveles de AFP.

En el proceso degenerativo, la siguiente afectación hepatotóxica es la hepatitis alcohólica, que se constituye, en el momento actual, no solo en la hepatopatía alcohólica más frecuente de países occidentales, sino también en la posible precursora de la cirrosis (un paciente alcohólico puede padecer cirrosis sin antecedentes de hepatitis pero, en estos casos, se acepta que hayan podido existir episodios de carácter subclínico subyacentes) (216).

Sin embargo, si bien algunos autores describen niveles elevados de AFP en pacientes con hepatitis alcohólica (201), ninguno de ellos recomienda su determinación como método preventivo eficaz de una posterior complicación. Niveles que concuerdan con los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, en donde 3 pacientes con hepatitis alcohólica mostraron niveles elevados de AFP, lo que podría ser el reflejo de un trastorno hepático mayor producido por la ingesta excesiva de alcohol, y traducida en unos niveles de AFP más altos que en el caso anterior.

Por lo que respecta a la cirrosis alcohólica (afectación hepatotóxica posterior a la hepatitis alcohólica y anterior al carcinoma), existen en la bibliografía numerosos trabajos acerca de la presencia de niveles elevados de AFP en estos pacientes. Datos que concuerdan con el paciente analizado en esta tesis afecto de cirrosis que mostró niveles elevados de AFP, siendo recomendable la determinación periódica de AFP como método predictivo eficaz del riesgo existente de desarrollar cáncer hepático (217, 218).

Por otra parte, los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, muestran que existen diferencias en los niveles de AFP entre los Grupos I y II, es decir, existen diferencias en los niveles de AFP en función de si se trata de pacientes que muestren signos clínicos y bioquímicos claros de hepatopatía alcohólica (Grupo I), o de si se trata de pacientes alcohólicos que no mostraban todavía evidencia clínica alguna de enfermedad o mostraban otra patología producida, o no, por la acción tóxica del alcohol (Grupo II). Además, se observa (**figura: 40**) que, únicamente, aquellos pacientes que mostraban ya una hepatopatía alcohólica, presentaban niveles elevados de AFP.

Para comprobar si estas diferencias observadas eran estadísticamente significativas, se realizó un análisis de la varianza de una vía para la variable AFP y el factor, estado clínico presentado, lo que reveló que tales diferencias eran estadísticamente significativas, por lo que el presentar o no una hepatopatía de origen alcohólico, sea cual sea su tipo, va a influir significativamente en los niveles de AFP presentados (no así con otros factores estudiados, como el tabaco y la cantidad en la ingesta de alcohol). Además, se observan también diferencias estadísticamente significativas entre los Grupos I y II incluso en aquellos pacientes que mostraban niveles normales de AFP.

De ahí la importancia de los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, ya que si se considera a la hepatopatía alcohólica como un proceso general que, de una forma gradual, puede ir afectando al hígado desde su fase inicial (hígado graso) hasta su fase final (cáncer hepático) y, dado que la AFP es el marcador tumoral por excelencia del cáncer hepático, la determinación de AFP en pacientes afectos, no solo de cirrosis sino también de hepatitis alcohólica e hígado graso, podría servir de utilidad como método preventivo eficaz de estas patologías hacia otras más avanzadas de degeneración hepatotóxica.

Del mismo modo, debido a que el alcohol es un potente agente hepatotóxico, como demostraron Tsukuma y col. (128) y Adami y col (129), sería recomendable realizar un control

periódico de AFP en aquellos pacientes que muestren una ingesta prolongada de alcohol aunque aún no muestren signos clínicos y bioquímicos evidentes de afectación hepática (Grupo II), para conseguir información útil sobre la evolución del estado clínico presentado. Además, dado que el tabaco en los pacientes alcohólicos, tal como demostraron también dichos autores, es un potente carcinógeno una vez ya establecido el proceso cirrótico, sería conveniente realizar un control más estricto en el tiempo, mediante determinaciones periódicas de AFP, en aquellos pacientes afectados de cirrosis y fumadores, para poder detectar el cáncer hepatocelular lo más tempranamente posible, cuando es posible resertarlo quirúrgicamente.

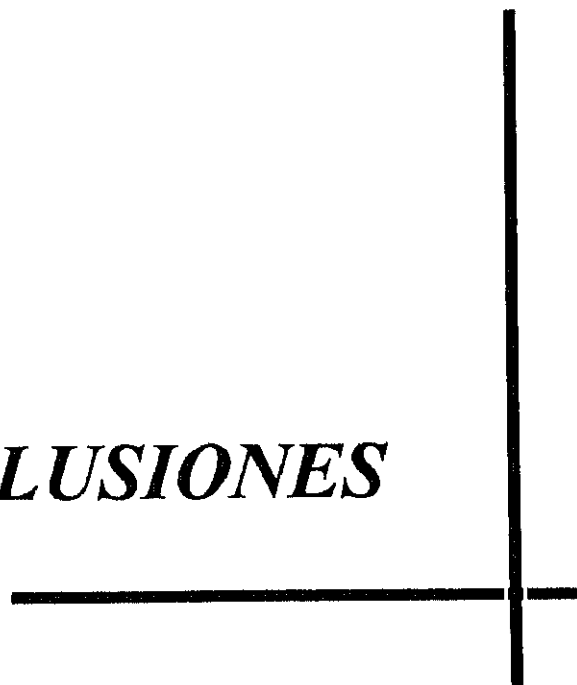
Por lo que respecta al seguimiento de la evolución de la hepatopatía en seis de los pacientes alcohólicos analizados, se observa que en dos de los pacientes analizados (nº de Referencia: A15 y A25), un aumento de los niveles de AFP desde niveles normales hasta patológicos, coincidiendo, según su historial clínico, con el desarrollo de su leve hepatopatía inicial hacia otro proceso de peor pronóstico.

Otro paciente alcohólico portador del virus de la hepatitis B mostró un incremento de los niveles de AFP de casi 5 unidades, desde niveles de 7,50 UI/ml hasta 12,33 UI/ml, lo que podría estar indicando un "empeoramiento" del estado portador inicial con la presencia, incluso aún cuando su analítica fuese normal, de una posible afectación hepática.

Otros dos pacientes analizados no evidenciaron niveles elevados de AFP en sus dos determinaciones, a pesar de presentar ambos afectación hepática. Una posible explicación a este fenómeno estriba en que ambos pacientes abandonaron o redujeron considerablemente el consumo de alcohol, por lo que es posible que se controlara, de alguna forma, el proceso degenerativo.

Por último, un paciente alcohólico que no presentaba evidencia clínica de patología, mostró en las dos determinaciones realizadas, niveles normales de AFP, lo que podría indicar una buena evolución del estado general sin presentar, por el momento, afectación hepática.

CONCLUSIONES



A la vista de los resultados obtenidos en la realización de esta Tesis Doctoral, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- En pacientes con sospecha clínica inicial de carcinoma pulmonar, la determinación de AFP podría servir como prueba de complemento en la confirmación del tipo histológico del carcinoma.
- En pacientes afectados de carcinoma pulmonar, niveles de AFP muy elevados (en el rango de las 1.200 UI/ml) inducen a sospechar la presencia de metástasis hepáticas subclínicas no detectadas, originalmente, en la exploración inicial.
- En pacientes afectados de mielomas y linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), la determinación de AFP no parece apropiada como método de screening previo a las pruebas diagnósticas instrumentales. No obstante, en pacientes no Hodgkin sí es aconsejable la determinación de AFP para controlar la evolución del proceso degenerativo tras la administración de la pauta quimioterapéutica.
- En pacientes afectados de cáncer de colon y, sobre todo, de estómago, la determinación de AFP podría ser de utilidad en la confirmación del diagnóstico clínico inicial.
- En pacientes con cáncer de estómago y metástasis hepáticas que tras el tratamiento muestren incrementos de AFP hasta superar el rango de las 1.200 UI/ml, podría sugerirse la posibilidad de una recaída del proceso metastásico original.

CONCLUSIONES

- En pacientes con cáncer de mama, diagnosticadas recientemente y sometidas actualmente a tratamiento, la determinación de AFP podría ser de utilidad en la confirmación del diagnóstico clínico inicial, mientras que en las pacientes diagnosticadas con anterioridad, hace más de dos años, y en la actualidad sometidas a revisión, la determinación de AFP podría servir como método preventivo idóneo de eventuales recidivas.
- Tanto en pacientes con cáncer de mama como en pacientes afectas de cáncer del sistema reproductor femenino, existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AFP entre pacientes diagnosticadas recientemente y sometidas actualmente a tratamiento, y las pacientes diagnosticadas con anterioridad, hace más de dos años, y sometidas actualmente a revisión.
- En pacientes con cáncer de ovario de estirpe epitelial y pertenecientes al Grupo I, la determinación de AFP podría servir de utilidad como marcador tumoral de esta patología .
- En pacientes con seminomas, la determinación de AFP puede proporcionar información importante acerca de la pureza histológica del tumor.
- A pesar de observarse niveles elevados de AFP en un 33,3% de los pacientes analizados con cáncer de próstata, debido al reducido número de la muestra analizada, la determinación de AFP no puede ser considerada aún como marcador tumoral idóneo de esta patología.
- En gliomas, cáncer de recto, urológico, de vagina, de endometrio, cáncer de cabeza y cuello y en "otros tumores malignos" (melanoma, carcinoma paratiroideo, sarcoma Ewing, linfopitelioma, leiomiomasarcoma y angiosarcoma), no se han observado niveles elevados de AFP.
- En pacientes afectados de procesos tumorales benignos (adenoma prostático y mioma), no se observaron niveles elevados de AFP concentrándose, casi la totalidad de la muestra analizada, entre los límites: 1,00-5,00 UI/ml.

CONCLUSIONES

- La determinación de AFP en pacientes portadores crónicos del AgHBs podría ser de utilidad en el diagnóstico precoz del cáncer hepático (la presencia o ausencia del AgHBe no influye significativamente en los niveles de AFP detectados).
- La determinación de AFP en pacientes con hepatopatía alcohólica de cualquier tipo (hígado graso, hepatitis alcohólica y cirrosis), podría servir de utilidad como método predictivo adecuado del riesgo subyacente en estas patologías de degeneración hepatotóxica.
- La determinación de AFP en pacientes alcohólicos que presentan un hígado aparentemente sano podría ser útil como parámetro informativo de la evolución de la enfermedad.
- La determinación de AFP en pacientes afectados de cirrosis alcohólica y, a su vez, fumadores, serviría de utilidad para la detección precoz del carcinoma hepatocelular, al presentar este tipo de pacientes un mayor riesgo hacia la degeneración maligna.

BIBLIOGRAFÍA



1. *Van Nagell JR, Donalson ES, Hanson MB, Gay EC, Pavlik. Biochemical markers in the plasma and tumors of patients with gynaecologic malignancies. Cáncer 48:495-503 (1981).*
2. *Fernández-Cruz E, Rodríguez-Villanueva J. Nuevos avances en marcadores tumorales. Fundamentos y aplicaciones clínicas. En Monográficos (Noticias de Salud). Cáncer. Ed. Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid 4 pp 78-81 (1994).*
3. *Ruibal A. Marcadores tumorales, historia, definición y clasificación. Laboratorio 78(467):379-386 (1984).*
4. *Ziegenbein R. Monografía Tumor-Marker. Gustav-Fischer Verlag Stuttgart (1982).*
5. *Ballesta AM, Molina R. Marcadores tumorales. Lab. 2000 3:45-52 (1986).*
6. *Heise J, Diziol P. Determinación de marcadores tumorales. En: Marcadores tumorales. Empleo práctico e importancia clínica. Ed. Departamento Científico Diagnóstica Boehringer Mannheim GmbH p9 (1990).*
7. *Ballesta AM, Molina Porto R, Torre GC. Marcadores tumorales: definición, clasificación y utilidad clínica. En: Marcadores Tumorales. Ed. Roche Diagnóstica I pp29-35 (1991).*
8. *Calvo AL. Problemas y efectos anómalos en el inmunoensayo de marcadores tumorales. En: Marcadores Tumorales. Ed. Roche Diagnóstica I p134 (1991).*
9. *Sundaram GS, Manimekalai S, Goldstein PJ. Effect of drugs on the assay of tumor marker alpha fetoprotein. J.Tum.Mark.Oncol.2(4):255-259 (1987).*
10. *Heise J, Diziol P. Interferencias en el test. En: Marcadores tumorales. Empleo Práctico e importancia clínica. Ed. Departamento Científico Diagnóstica Boehringer Mannheim GmbH p 36 (1990).*

BIBLIOGRAFÍA

11. *Helzlsouer KJ. Serological markers of cancer and their applications in clinical trials. Cancer Res. 54:2011s-2014s (1994).*
12. *Heise J, Diziol P. Marcadores en el control en curso En: Marcadores tumorales. Empleo Práctico e importancia clínica. Ed. Departamento Científico Diagnóstica Boehringer Mannheim GmbH pp 27-30 (1990).*
13. *Molina R, Filella X, Mengual P, Prats M, Zanon G, Daniels M, Ballesta AM. MCA in patients with breast cancer: correlation with CEA and CA 15.3. Int. J. Biol. Markers 5: 4-21 (1990).*
14. *Pedersen K. Fetuin a new globin isolated from serum. Nature 154: 575 (1944).*
15. *Halbrecht I, Klibanski C. Identification of a new normal embryonic haemoglobin. Nature 178:794-797 (1956).*
16. *Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand.J.Clin. Lab.Inves. 8:174 (1956).*
17. *Abelev GI. Study of the antigenic structure of the tumor. Cancer 19:80-82 (1963).*
18. *Abelev GI, Perova S, Khramkova N, Postnikova Z, Irlin I. Embryonal serum α -globulin and its synthesis by the transplantable mouse hepatomas. Biokhimiya 28:625-634 (1963).*
19. *Abelev GI, Perova S, Khramkova N, Postkinova Z, Irlin I. Production of embryonal α -globulin by transplantable mouse hepatomas. Tansplantation 1:174-180 (1963).*

20. *Tatarinov YS. Detection of embryospecific alpha-globulin in the blood sera of patients with primary liver tumor. Vopr.Med.Khim.10:90-91 (1964).*
21. *Tatarinov J, Nogaller A. Diagnostic importance of the embryospecific alpha-globulin detection in the blood serum of hepatoma patients. Vopr.Onkol.12(12):26-29 (1966).*
22. *Abelev GI, Alpert E, Hull EW, Masseyff R, De Nechand B, Tatarinov Y, Uriel J. Les protéines sériques foeto-spécifiques. Recommandations en vue d'une normalisation de la terminologie. Bull. Org. Mond. Santé. 34:311 (1970).*
23. *Harper ME, Dugaiczky A. Linkage of the evolutionarily related serum albumin and α -fetoprotein genes within q11-22 of human chromosome 4. Am.J.Hum.Genet. 35:565-572 (1983).*
24. *Sakai M, Tamaoki T, Watson M, Breg WR, Ruddle FH, Rabin M. Human α -fetoprotein gene is located on chromosome 4. Am. J. Hum. Genet.35(6)151A. (1983).*
25. *Morinaga T, Sakai M, Wegmann TG, Tamaoki T. Primary structure of human α -fetoprotein and its mRNA. Proc.Natl.Acad.Sci.USA (80)4604-4608 (1983).*
26. *Aoyagi Y, Ikenaka T, Ichida F. Comparative Chemical structures of human α -fetoprotein from fetal serum and from ascites fluid of patient with hepatome. Cancer Res.37:3663-3668 (1977).*
27. *Law SW, Dugaiczky A. Homology between the primary structure of α -fetoprotein, deduce from a complete cDNA sequence, and serum albumin. Nature 291:201-205 (1981).*

28. *Yachin Hsu R, Heinrikson RL, Miller JB. Studies of human α -fetoprotein isolation and characterization of monomeric and polymeric forms and amino terminal sequences analysis. Biochim.Biophys.Acta 493:418-428 (1977).*
29. *Chou PY, Fasman GD. Empirical predictions of protein conformations. Ann.Rev.Biochem.47:251-276 (1978).*
30. *Yoshima H, Mizuochi T, Ishii M, Kabota A. Structure of the asparagine linked sugar chain α -fetoprotein purified from human ascites fluid. Cancer Res.40:4276-4281 (1980).*
31. *Yachnin MD. The clinical significance of human alpha fetoprotein. Ann.Clin.Lab. Sci.8(2):84-90 (1978).*
32. *Giltlin D. Normal biology of α -fetoprotein. Ann.N.Y.Acad.Sci. 259:7-16 (1975).*
33. *Masseyeff R, Gilli J, Krebs B, Calaud A, Bonet C. Evolution of α -fetoprotein serum levels throughout life in humans and rats, and during pregnancy in the rat. Ann.N.Y.Acad.Sci.259:17-28 (1975).*
34. *Masseyeff R, Gilli J, Krebs B, Bonet C, Zrihen H. Radioimmunoassay of alpha fetoprotein.V. Influence of age in the physiological serum alpha fetoprotein level in man and rat. Biomedicine 21:353-357 (1974).*
35. *Hirai H, Nishi S, Watabe H. Some chemical experimental and clinical investigation of alpha fetoprotein. Gann. Monograph. on Cancer Res. 14-9 (1973).*
36. *Masseyeff R, Bonet C, Drouet J, Sudaka P, Lalanne C. Radioimmunoassay of alpha fetoprotein.I.Technique and serum levels in the normal adult. Digestion 10:17-28 (1974).*

BIBLIOGRAFÍA

37. *Seppala M, Rouslahti E. Alpha fetoprotein in amniotic fluid: an index of gestacional age. Am.J.Obstet.Gynecol.144:595-599 (1972).*
38. *Seppala M, Rouslahti E. Alpha fetoprotein: physiology and pathology during pregnancy and application to antenatal diagnosis. J. Perinat. Med. 1:104-109 (1973).*
39. *Ruoslahti E, Terry WD. α -Foetoprotein and albumin show sequence homology. Nature (London) 269:804-805 (1976).*
40. *Ruoslahti E, Engvall E. Immunological crossreaction between alpha fetoprotein and albumin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 73(12):4641-4644 (1976).*
41. *Lawn RM, Adelman J, Bock SC, Franke AE, Houck CM, Najarin RC, Adelman J, Seeburg PH, Wion KL. The sequence of human serum albumin cDNA and its expresion in E.Coli. Nucleic. Acids. Res. 9(22):6103-6114 (1981).*
42. *Dugaiczky A, Law SW, Dennison OE. Proc.Natl. Acad.Sci.USA.79:71-75 (1982).*
43. *Gorin MB, Cooper DL, Eiferman F, Van de Rijn P, Tilghman SM. The evolution of α -fetoprotein and albumin I. J.Biol.Chem.256(4) (1981).*
44. *Urano Y, Sakai M, Watabane K, Tamaoki T. Tandem arrangement of the albumin and α -fetoprotein genes in the human genome. Gene 32:255-261 (1984).*
45. *Sakai M, Morinaga T, Urana Y, Watanabe K, Wegmann TG, Tamaoki T. The human α -fetoprotein gene.Sequence organization and the 5' Flanking region. J.Biol.Chem.260(8):5055-5060 (1985).*

BIBLIOGRAFÍA

46. **Brown JR.** *Structural origins of mammalian albumin gene. Fed. Proc.* 35(10):2141-2144 (1976).
47. **Van Purth R, Adinolfi M.** *In vitro synthesis of the foetal α_1 -globulin in man. Nature* 222:1296-1299 (1969).
48. **Wu JT, Lloyd CI.** *Human alpha fetoprotein and albumin: differences in free sulfhydryl groups. Clin.Physiol.Biochem.* 6:50-56 (1988).
49. **Marshall RD.** *The nature and the metabolism of carbohydrate-peptide linkages of glycoproteins. Biochem.Soc.Symp.* 40:17-26 (1974).
50. **Uriel J, Bouillon D, Aussel C, Dupiers M.** *Alpha fetoprotein: the major high-affinity estrogen binder in rat uterine cytosols. Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 73(5):1452-1456 (1976).
51. **Parmelle DC, Evanson MA.** *The presence of fatty acids in human α -fetoprotein. J.Biol.Chem.* 253(IV):2114-2119 (1978).
52. **Lau S, Laussac JP, Sarcar B.** *Synthesis and copper(II) binding properties of the N-terminal peptide of human α -fetoprotein. Biochem.J.* 257:745-750 (1989).
53. **Florez FJ, Pérez MC, Tresguerres J, Suñer A, Laher E, Pallares A, Calaucha F, Peñalver J.** *Marcadores tumorales. Geriatrika* 25(1):25-35 (1984).
54. **The funtion of AFP (Editorial).** *Lancet* 1:522-523 (1976).
55. **Dattwyler RJ, Mugita RA, Tomasi TB Jr.** *Binding of α -foetoprotein to murine T cells. Nature* 256:656-657 (1975).

BIBLIOGRAFÍA

56. *Slade B. Antibodies to α -foetoprotein cause fetal mortality in rabbits. Nature 246:493-494 (1973).*
57. *Aussel C, Masseyeff R. Human alpha fetoprotein fatty acids interation. Biochem.Biophys.Res.Communi.115:38-45 (1983).*
58. *Czokalo M, Tomasiak M. Alpha fetoprotein inhibits aggregation of human platelets. Haematologia 22(1):11-18 (1989).*
59. *Orten JM, Neuhaens O. Sangre. En: Bioquímica humana. Ed. Médica Panamericana p 468 (1984).*
60. *Peters T Jr. The plasma proteins. 1:133-181.2nd.Ed. Academic. Press New York (1975).*
61. *Nishi S. Isolation and characterization of a human fetal alpha globulin from the serum of fetuses and a hepatoma patient. Cancer Res. 30(10):2507-2513 (1970).*
62. *Alpert E, Dryslade JW, Isselbacher KJ, Schur PH. Human α fetoprotein: isolation, caracterizacion, and demonstration of microheterogeneity. J.Biol.Chem.247(12):3792-37981 (1972).*
63. *Yachnin S, Hsu R, Heinrinks RL, Miller B. Isolation and characterization of monomeric and polimeric forms and amino-terminal sequence analysis. Biochim. Biophys. Acta 493:418-428 (1977).*
64. *Kerckaert JP, Bayard B, Biserte G. Microheterogeneity of rat, mouse and human α fetoprotein as revealed by poly acrylamide gel electrophoresis with different lectins. Biochim. Biophys. Acta 576:99-108 (1979).*

BIBLIOGRAFÍA

65. **Purves LR, Van der Merwe E, Bersohn I.** Serum alpha fetoprotein V. The bulk preparation and some properties of alpha fetoprotein obtained from patients with primary cancer of the liver. *S.Afr.Med.J.* 44:1264-1268 (1970).
66. **Lester EP, Miller JB, Yachnin S.** Human alpha fetoprotein as a modulator of human lymphocyte transformation: correlation of biological potency with electroforetic variants. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* 73(12):4645-4648 (1976).
67. **Aoyagi Y, Suzuki Y, Isemura M, Nomoto M, Sekine Ch, Igarashi K, Ichida F.** The fucosilation index of alpha fetoprotein and its usefulness in the early diagnosis of hepatocelular carcinoma. *Cancer* 61(4):769-774 (1988).
68. **Tsuchida Y, Honna T, Fukui M, Sakaguchi H, Ishiguro T.** The ratio of fucosilation of alpha-fetoprotein in hepatoblastoma. *Cancer* 63(11): 2174 - 2176 (1989).
69. **Sato Y, Nakata K, Kato Y, Shima M, Ishi N, Koji T, Taketa K, Endo Y, Nagataki M.** Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *New Engl.J.Med.* 328(25):1802-1806 (1993).
70. **AFP y otros marcadores en diagnóstico prenatal de defectos del tubo neural.** (Editorial) Boehringer Mannheim 2ª Ed.p 6 (1994).
71. **Goberna R, González C, Guerrero JM, Elorza FL.** La alfa-fetoproteína como índice diagnóstico de las malformaciones del tubo neural. En: *Bioquímica Perinatal* Ed. Cuera-Madrid p 1010 (1988).
72. **Nakano KK.** Anancephaly: A review. *Dev.Med.Child.Neurol.* 15:383-400 (1973).
73. **Milunsky A, Alpert E.** Results and benefits of maternal serum alpha-fetoprotein screening program. *J.A.M.A* 252:1438-1442 (1984).

BIBLIOGRAFÍA

74. *Finnell RH, Moo SP, Abbot LC, Golden JA, Chernoff GE. Stain difference in heat induced neural defect in mice. Teratology 33:247-252 (1986).*
75. *Porreco R P. The neural tube: Normal development and pathogenesis of open defects. En: Alpha-fetoprotein. Laboratory procedures and clinical applications. Eds. Kirkpatrick, A.M. y Nakamura, R.M. Masson publishing USA, pp 81-92 (1981).*
76. *Brock DJH. Mechanisms by which amniotic fluid alpha-fetoprotein may be increased in fetal abnormalities. Lancet 2:345-346 (1976).*
77. *Colaborative study on alpha fetoprotein in relation to neural tube defects: Amniotic-fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. (Report of U.K). Lancet 1:1323-1332 (1977).*
78. *Collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects: Amniotic-fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy (Report). Lancet 2:651-662 (1979).*
79. *Brock DJH y Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet 2:197-199 (1972).*
80. *Brock DJH, Bolton AE y Monaghan JM. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-fetoprotein measurement. Lancet 2:923-924 (1973).*
81. *Maternal serum AFP screening programs and quality control for laboratories performing maternal serum and amniotic fluid AFP assays: policy statement. American society of H.G (Report). C.M.A.J. 136:1253-1256 (1987).*

BIBLIOGRAFÍA

82. *Villa R, Cándenas M, García-Sáez F. Cribaje con alfa-fetoproteína sérica materna para la detección precoz de malformaciones fetales. Tres años de experiencia de un programa piloto a nivel autonómico. Prog. Diag. Pren. 3:23-29 (1981).*
83. *Seppala M, Ruoslahti E. Alpha-fetoprotein in maternal serum: A new marker for detection of fetal distress and intrauterine death. Am. J. Obstet. Gynecol. 115:48-52 (1973).*
84. *Seppala M, Ruoslahti E. Alpha-fetoprotein in abortion. Br.Med.J.4:769-772 (1972).*
85. *Montenegro-Silveira L, Costanzi E, Joffe R, Araujo C, Da Silva-Fernández ME. Alpha fetoprotein and Down syndrome. Rev. Brasil. Genet.11:203-208 (1988).*
86. *Hershey DW, Crandall BF, Perdue S. Combining maternal age and serum α -fetoprotein to predict the risk of Down syndrome. Obstet. & Gynecol.68(2):177-180 (1986).*
87. *Abelev GI, Assecritova IV, Kraeusky NA, Perova SD, Perevodchikova NI.. Embryonal serum alpha globulin in cancer patients. Diagnostic value. Inter.J.Cancer.2(5):551-558 (1968).*
88. *Silver HKB, Gold P, Feder S, Freedmann SO, Shuster J. Radioimmunoassay for human alpha-fetoprotein. Proc.Nat.Acad.Sci.USA: 70:526-530 (1973).*
89. *Waldmann TA, McIntire K.R. The use of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein in diagnosis of malignancy cancer. Cancer 34:1510-1515 (1974).*

BIBLIOGRAFÍA

90. *Kohn J, Orr AH, Mc Elwain TJ, Bontall M, Peckham MJ. Serum alpha fetoprotein in patients with testicular tumors. Lancet 2:433-436 (1976).*
91. *Bahari CM, Lurie M, Schoenfeld A, Joel-Cohen S.J. Ovarian teratoma with peritoneal gliomatosis and elevated serum alpha-fetoprotein. Am.J.Clin.Pathol.73:603-607 (1980).*
92. *Cauchi MJ, Koh SH, Lim D, Hay DL. Oncofoetal antigens in cancer of the cervix and ovary. Br.J.Cancer 44:403-409 (1981).*
93. *Maltz Ch, Lightdale ChJ, Winawer SJ. Hepatocellular carcinoma. New directions in etiology. Am.J.Gastroenterol. 74(4):361-365 (1980).*
94. *Bourton M, Faivre J, Milan Ch, Bedenne L, Hillon P, Klepping C. Primary liver cancer in Côte d'Or (France). Int.J.Epidem.17(1):21-26 (1988).*
95. *Wu AH, Sell S. Markers for hepatocellular carcinoma. Immunol.Ser. 53:403-4022 (1990).*
96. *De Oliveira e Silva A, Roldán-Molina F, Dos-Santos TE, Santo GC, Miranda MP, Genzini T, Neves LB, D'Albuquerque LA. Diagnosis of hepatocellular carcinoma performed by searching for serologic tumor markers Arq.Gastroenterol. 27(2):83-94 (1990).*
97. *Heise J, Diziol P. Alfa 1 Fetoproteína (AFP) En: Marcadores tumorales. Empleo práctico e importancia clínica. Boehringer Mannheim GmbH p 61 (1990).*
98. *Vall M, Labarthe DR, Mullen PD. Epidemiología del cáncer primario del hígado. Patrón de mortalidad en Cataluña. Gastroenterol. Hepatol. 11:323-327 (1988).*

BIBLIOGRAFÍA

99. **Teilum G, Albrechtsen R, Norgaard-Pedersen B.** *The histogeneticembryologic basis for reappearance of alpha-fetoprotein in endodermal sinus tumors (yolk sac tumors) and teratomas.* *Acta Pathol. Microbiol. Scand. [A]* 83:80-86 (1975).
100. **Motoyama T, Watebana H, Yamamoto T, Sekiguchi M.** *Production of alpha-fetoprotein by human germ cell tumors in vivo and in vitro.* *Acta Pathol. Jpn.* 37(8):1263-1277 (1987).
101. **Jacobson GK.** *Alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG) in testicular tumors.* *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 91:183-190 (1983).
102. **Kawai M, Kano T, Kikkawa F, Morikawa Y, Oguchi H, Nakasshima N, Ishizuka T, Kuzuya K, Ohta M, Arai Y.** *Seven markers in benign malignant germ cell tumors of the ovary.* *Gynecol. Oncol.* 45(3):248-253 (1992).
103. **Lange PH, McIntire KR, Waldmann TA, Hakala TR, Fraley EE.** *Serum alpha fetoprotein and human gonadotrophin in the diagnosis and management of nonseminomatous germ-cell testicular cancer.* *Med. Intell.* 295:1237-1240 (1976).
104. **Kohn J, Orr AH, Mc Elwain TJ, Bentall M, Peckham MJ.** *Serum alpha-fetoprotein in patients with testicular tumours.* *Lancet* 2:433-436 (1976).
105. **Scardino PT, Cox HD, Waldmann TA, McIntire KR, Mitterneyer B, Javadpour N.** *The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis.* *J. Urol.* 118:994-999 (1977).
106. **Germa JR.** *Marcadores en tumores germinales de testículo. En: Revisiones en cáncer 1 p 691.* Ed. Aran. Madrid (1990).

BIBLIOGRAFÍA

107. *Torre CG. Los biomarcadores tumorales en la fisiopatología ginecológica. Conocimientos actuales, aplicaciones clínicas y protocolo de empleo. En: Marcadores tumorales 1 p 49 Ed.Roche Madrid (1991).*
108. *Intire KR, Walmann TA, Moertel ChG, Go VL.W. Serum α -fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. Cancer Res.35:991-996 (1975).*
109. *Sarcione EJ, Hart D. Biosynthesis of alpha-fetoprotein by MCF-7 human breast cancer cell. Int.J.Cancer 35:315-318,(1985).*
110. *Motoyama T, Watabane H, Gotoh A, Takenchi S, Tanabe N, Nashimoto I. Ovarian Sertoli-Leyding cell tumor with elevated serum alpha-fetoprotein. Cancer 63(10):2047-2053 (1989).*
111. *Konishi I, Fujii S, Kataoka N, Noda Y, Okamura H, Yamabe H, Mori T. Ovarian mucinous cystadenocarcinoma producing α -fetoprotein. Int.J. Gynecol.Pathol. 7:182-198,(1988).*
112. *Morimoto H, Tanigawa N, Inoue H, Muraoka R, Hosokawa Y y Hattori T. Alpha-fetoprotein-producing renal cell carcinoma. Cancer 61(1):84-88 (1988).*
113. *Hanai J, Lin M. Primary adenocarcinoma of the female urethra with three histologic patterns and partial AFP positivity. Acta Pathol.Jpn. 40(11):838-844 (1990).*
114. *Chang YC, Nagasue N, Kohno H, Taniura H, Uchida M, Yamanoi A, Kimoto T, Nakamura T. Clinicopathologic features and long-term results of alpha-fetoprotein producing gastric cancer. Am.J. Gastroenterol. 85(11):1480-1485 (1990).*

115. **Ishii M.** *Tumor markers-personal experience. The use of tumor markers for cancer of digestive organs. Gan.To.Kagaku.Ryoho* 18(6):1059-1065 (1991).
116. **Sugiyama E, Iwasaki K, Shimokawa I, Matsuo T, Ikeda T, Hirose K, Kanda T, Hara K.** *An autopsy case of primary lung cancer producing alpha-fetoprotein. Nagasaki, Igakkai Zasshi* 62(2):135-138 (1988).
117. **Albright S, Katz VL.** *Alpha fetoprotein findings in a case of cystic adenomatoid malformation of the lung. Clin.Gen.* 35:75-76 (1989).
118. **Ueno T, Takagi M, Hata C, Yano S, Noda M.** *A case of AFP producing lung cancer with erythrocytosis. Nippon Naika Gakkai Zasshi* 81(5):718-719 (1992).
119. **Bowry TR, Shah MV.** *A study of hepatitis B_s antigen titres and alpha fetoprotein levels in primary hepatocellular carcinoma in Kenya. East Afric.Med.J.* 57:382-389 (1980).
120. **Dusheiko GM, Conradie JC, Bowyer SM, Simjee A, Epstein B, Levien LJ, Beale P, Kew MC.** *Small and asymptomatic hepatocellular carcinoma detected by alpha-fetoprotein screening in black hepatitis B carriers. South Afric. Med.J.* 69:129-132 (1986).
121. **Kitau MJ, Grint PCA, Heath PB, Chard T.** *Serum alpha fetoprotein levels in subjects infected with hepatitis B virus. J. Med.Virol.* 26:437-442 (1988).
122. **Lee HS, Chung YH, Kim CY.** *Specificities of serum alpha-fetoprotein in HB_sAg⁺ and HB_sAg⁻ patients in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatology* 14(1):68-72 (1991).
123. **Lohiya G, Lohiya S, Fisher T, Nguyen H, Vuu T, Humerez R.** *Serum alpha fetoprotein in 714 mentally retarded carriers of hepatitis B surface antigen. Eur.J.Epidemiol.* 4(2):181-184 (1988).

124. *Gheorghe N, Boerescu I, Ciuntu L, Coman M, Boros I. Serum alpha fetoprotein in chronic hepatitis. Scintigraphic correlations. Physiologie 23(2):131-138 (1986).*
125. *Harada T, Shigeta K, Noda Y, Fukumoto H, Nishimura H, Mizuka M, Takemoto T. Clinical implications of alpha-fetoprotein in liver cirrhosis: Five year follow up study. Hepatogastroenterology 27(3):169-175 (1980).*
126. *Fabris C, Basso DA, Leandro G, Meggiato T, Elba S, Panozzo MP, Del Favero G, Fogar P, Di Mario F, Neccarato R. Serum CA19.9 and alpha fetoprotein levels in primary hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. Cancer 68(8):1795-1798 (1991).*
127. *Furukawa R, Tajima H, Nakata K, Kono K, Muro T, Sato A, Kawahara K, Ishii N, Kusumoto Y, Munehisa T. Clinical significance of serum alpha fetoprotein in patients with liver cirrhosis. Tumor.Biol. 5(6):327-338 (1984).*
128. *Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Kananishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H, Kawashima T. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. New Eng.J. Med. 328(25):1797-1801 (1993).*
129. *Adami HO, Hsing AW, McLaughlin JK, Trichopoulos D, Hacker D, Ekbom A, Persson I. Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. Int.J.Cancer 51:898-902 (1992).*
130. *Abbott Científica. El problema del cáncer. En: Marcadores tumorales . Ed. Abbott Científica p 6 (1991).*
131. *González A, González MJ, García P. Control del cáncer. En: Monográficos (Noticias de Salud). Cáncer. Ed. Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid. p 5 (1994).*

132. **Loganath A, Peh KL, Gunasegaram R, Triagaraj D, Cheah E, Kottegoda SR, Ratnam S.** Comparison of AFP and β -hCG leveles in infiltrating duct mammary carcinoma at different stages of malignancy. *Pathology* 20:275-278 (1988).
133. **Santabárbara P, Estape J.** Historia natural del cáncer de pulmón. En: *Revisiones en cáncer 1*. Ed. Aran pp265-267 (1986).
134. **Mc. Vie, JG.** Cáncer de pulmón, de la pleura y tumores del mediastino. En: *Manual de Oncología Clínica. Quinta Edición*. Ed. Doyma p234 (1992).
135. **Carter D, Englestone JC.** Tumors of the lower respiratory tract. *Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC* (1980).
136. **Wheater PR, Burkitt HG, Stevens A, Lowe JS.** Neoplasia. En: *Histopatología Básica. Texto y Atlas en color*. Ed.Jims pp 52-54 (1986).
137. **Lanzos E, Bartolomé A, Carpio C.** Cáncer de Pulmón. En: *Noticias de Salud (Monográficos) Cáncer nº 4*. Ed.Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid pp159-174 (1994).
138. **Mc Vie JC, Hossfeld DK.** Linfomas malignos. En: *Manual de Oncología Clínica. Quinta Edición*. Ed. Doyma pp368,371,375-377 (1992).
139. **Oliva H.** Anatomía patológica de la enfermedad de Hodgkin En: *Revisiones en Cáncer 1*. Ed. Aran pp432-436 (1986).
140. **Flores E, Carrión JR.** Historia natural de la Enfermedad de Hodgkin. En: *Revisiones en Cáncer 1*. Ed. Aran p441 (1986).
141. **Wheater PR, Burkitt, HG, Stevens A, Lowe JS.** Sistema Linforreticular. En: *Histopatología Básica Texto y Atlas en color*. Ed. Jims p148 (1986).

BIBLIOGRAFÍA

142. *Lindström FD, Hardy WR, Eberle BJ, Williams RC. Multiple myeloma and benign monoclonal gammopathy: differentiation by immunofluorescence of lymphocytes. Ann. Inter. Med. 78:873 (1973).*
143. *Hossfeld DK. Mieloma múltiple. En: Manual de Oncología Clínica. Quinta Edición. Ed. Doyma pp381-382 (1992).*
144. *Sherman CD_{JR} Cáncer gastrointestinal. En: Manual de Oncología Clínica. Quinta Edición. Ed. Doyma pp249,252-257,263,268 (1992).*
145. *Wheater PR, Burkitt HG, Stevens A, Lowe JS. Sistema alimentario. En: Histopatología Básica. Texto y Atlas en color. Ed. Jims p104 (1986).*
146. *Jiménez A. González JF, Valle M, Barón FJ. Historia Natural y estudios de extensión del cáncer gástrico. En: Revisiones en Cáncer. Ed. Aran pp304-305 (1986).*
147. *Dukes CE. Histologic grading of rectal carcinoma. Pro.R. Soc. Med. 30:371 (1937).*
148. *Minton JP, Chevinsky AH. Seguimiento de los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal. En: Revisiones en Cáncer 1. Ed. Aran p381 (1986)*
149. *Sherman CD_{JR}, Hossfeld DK. Cáncer de Mama. En: Manual de Oncología Clínica. Quinta Edición. Ed. Doyma pp271,273,277,289 (1992).*
150. *Díaz-Rubio E, Nieto YL. Tratamiento del cáncer de mama. En: Noticias de Salud. (Monográficos). Cáncer. Ed. Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid.4:p145 (1994).*
151. *Schifeling DJ, Hamblin JE. Diagnóstico precoz del cáncer de mama: importancia del screening sistemático. JANO 44(1037):55-58 (1993).*

BIBLIOGRAFÍA

152. **Wheater PR, Burkitt HG, Stevens A, Lowe JS.** *Mama. En: Histopatología Básica. Texto y Atlas en color. Ed. Jims pp167-168 (1986).*
153. **Abbott Científica.** *Cáncer de Mama. En: Marcadores tumorales Ed. Abbott Científica. p74 Madrid (1991).*
154. **Monreal C.** *Métodos de imagen en el diagnóstico de tumores intracraneales. JANO 41(960):23-36 (1991).*
155. **Miranda G.** *Tumores intracraneales: Biología, clasificación y morfología. JANO 41(959): 29-36 (1991).*
156. **Robbins SL.** *Sistema Nervioso. En: Patología Estructural y Funcional. Ed. Interamericana .p1461 (1990).*
157. **Herrmann HR.** *Tumores del sistema nervioso central. En: Manual de Oncología Clínica. Quinta Edición. Ed. Doyma p345,355 (1992).*
158. **Hanham IWF.** *Cáncer de riñón y vías urinarias. En: Manual de Oncología Clínica. Quinta Edición Ed. Doyma pp332-333,339 (1992).*
159. **Wheater PR,Burkitt HG, Stevens A, Lowe JS.** *Sistema urinario. En: Histopatología Básica. Texto y Atlas en color p139 (1986).*
160. **Abbott Científica.** *Cáncer de vejiga. En: Marcadores tumorales. Ed. Abbott Científica p90 (1991).*
161. **Codes M^a, De Villena M.** *Carcinoma de vejiga. Historia Natural. En: Revisiones en Cáncer 2. Ed. ELA,ARAN p783 (1992).*
162. **Hernández C, Martín JC.** *Cáncer de Próstata y Cáncer de Vejiga. En: Noticias de Salud (Monográficos). Cáncer. Ed. Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid p203 (1994).*

BIBLIOGRAFÍA

163. *Hossfeld DK. Cáncer de testículo. En: Manual de Oncología Clínica. Quinta Edición. Ed. Doyma p315,316,319,322 (1992).*
164. *Castells M, López MA, Serrallach N. Cáncer germinal de testículo. JANO 47(1097):71-88 (1994).*
165. *Abbott Científica. Cáncer de testículo. En: Marcadores tumorales. Ed. Abbott Científica p 88 (1991).*
166. *Leiva O, Extramiana J. Tratamiento quirúrgico en los tumores testiculares de células germinales. En: Revisiones en Cáncer 1. Ed. ARAN pp700-709 (1986).*
167. *Hernández C, Martín JC. Cáncer de Próstata y Cáncer de Vejiga. En: Noticias de Salud.(Monográficos). Cáncer. Ed. Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid pp191,195-197 (1994).*
168. *Wheater PR, Burkitt HG, Stevens A, Lowe JS. Sistema Reprodutor masculino. En: Histopatología Básica. Texto y Atlas en color pp172-173 (1986).*
169. *Hanham IWF, Reyes B. Cáncer de Próstata. En: Manual de Oncología Clínica. Quinta Edición. Ed. Doyma p326 (1992).*
170. *Resel L. Papel de la cirugía en el cáncer de próstata. En: Revisiones en Cáncer 1. Ed. Aran p652 (1986).*
171. *Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer, the effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate Cancer Res. 1: 293 (1941).*

BIBLIOGRAFÍA

172. **López N, Lizarraga S, Chiva L, Hernández A, Mazariegos P, Recio S.** Tumores malignos del aparato genital femenino. En: *Noticias de Salud de la Comunidad de Madrid* pp217,221,223,231-234 (1994).
173. **Cáncer de Ovario.** En: *Marcadores tumorales.* (Editorial). Abbott Científica p77 (1991).
174. **Wheater PR, Burkitt HG, Stevens A, Lowe JS.** Sistema Reprodutor femenino. En: *Histopatología Básica. Texto y Atlas en color.* pp159-160 (1986).
175. **Escudero M, Vidart JA, Herraiz A.** Estudio de extensión y papel de la cirugía en el cáncer de ovario. En: *Revisiones en Cáncer 1.* Ed. Aran pp585-587, 590 (1986).
176. **Mc. Vie JG, Hossfeld DK.** Tumores Ginecológicos. En: *Manual de Oncología Clínica. Quinta Edición.* Ed. Doyma pp300-301,310-311 (1992).
177. **Villar Rodríguez A.** Generalidades. En *Cáncer de cabeza y cuello. Monografías Clínicas en Oncología.3.* pp1,10-12 (1989).
178. **Sherman CD JR** Cáncer de cabeza y cuello. En: *Manual de Oncología Clínica. Quinta Edición.* Ed. Doyma p203,208 (1992)
179. **Roche Diccionario Médico.** Ed. Doyma.p334,922,1207,1208 (1993).
180. **Larousse.** Nouveau Larousse Medical. p23 (1981).
181. **Asociación de Hiperplasia benigna de próstata e hipertensión arterial.** *Noticias Médicas* 3554:47 (1994).

BIBLIOGRAFÍA

182. *Recuerdo de la Hepatitis B y de la Hepatitis Delta. En: Recomendaciones y estrategias frente a la Hepatitis B y la Hepatitis Delta. (Editorial).Consejería de Salud y Bienestar Social de Madrid p11,13. (1990)*
183. *García L, González F, García C, Moreno R. Hepatitis víricas. Medicine 6(72):3205-3221 (1994).*
184. *Wheater PR, Burkitt HG, Stevens A, Lowe JS. Sistema Hepatobiliar y páncreas. En: Histopatología Básica. Texto y Atlas en color.Ed.Jims pp118-120,122 (1986).*
185. *Cascales M^a. Metabolismo del etanol y aspectos energéticos. En: Aspectos básicos y clínicos del alcoholismo. V Reunión Científica. Instituto Nacional de la Salud. Madrid. p24 (1987).*
186. *Vilardell F. Algunas consideraciones sobre la cirrosis alcoholica. En: Aspectos básicos y clínicos del alcoholismo. V Reunión Científica. Instituto Nacional de la Salud. Madrid. p53 (1987).*
187. *Enzymun-Test AFP. Enzyme-immunological test for the quantitative determination of α -fetoprotein (AFP) in vitro (Editorial).Boehringer Mannheim GmbH (1990).*
188. *Calvo AL. El sistema inmunoanalítico. En: Curso Básico de enzynmoensayo. (General). Ed. Roche Diagnóstica 2^a Edición Madrid. p29 (1989).*
189. *Welinder KG. Amino acid sequence studies of horseradish peroxidase. Amino and carboxyl termini, cyanogen bromide and tryptic fragment, the complete sequence, and some structural characteristics of horseradish peroxidase C. Eur. J. Biochem. 96(3): 483-502 (1979)..*

190. Calibration. En *Enzymun-Test System ES 33. Operator Manual* (Editorial).Boehringer Mannheim p17. (1991).
191. Yasunami R, Hashimoto Z, Ogura T, Hirano F, Yamamura Y. Primary lung cancer producing alpha-fetoprotein. *Cancer* 47:926-929 (1981).
192. Ho CH, Lee SD, Chang HT, Wu JC, Tsai YT, Lo KJ. Application of Des- γ -Carboxy prothrombin as a complementary tumor marker with alpha fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma.Scand. J. Gastroenterol. 24:4752 (1989).
193. Trinchieri A, Rovera F, Longo G, Del Nero A, Zanetti G, Austoni E. Metastasis and markers. *Arch.Ital.Urol.Nefrol.Androl.* 64(1):27-30 (1992).
194. Kawanoto S, Hiraoka T, Kanemitsu K, Kimura M, Miyauchi Y, Takeya M. Alpha-fetoprotein producing pancreatic cancer, a case report and review of 28 cases. *Hepatogastroenterol.* 39(3):282-6 (1992).
195. Nojima T, Kojima T, Kato H, Sato T, Koito F, Nagashima K. Alpha fetoproteina producing acinar cell carcinoma of the pancreas. *Hum. pathol.* 23(7): 828-30 (1992).
196. Vercelli-Retta J, Manana G, Almeida E, Chiribao C, Estevez A, Moro R. Normal serum proteins in femele breast carcinomas and fibroadenomas. *Ann. Pathol.* 7(3): 209-215 (1987).
197. Bosi GJ, Lange PH, Fraley EE, Goldman A, Nochormovitz LE, Rosal J, Waldmann AA, Johnson K, Kennedy BJ. Human Chorionic Gonadotropin and Alpha-Fetoprotein in the staging of nonseminomatous testicular cancer. *Cancer.* 47: 328-332 (1981).
198. Vessella R, Lange PH. "Utility of tumor markers in testicular tumors and prostate cancer. *Lab. Med.* 16(5): 298-304 (1985).

BIBLIOGRAFÍA

199. **Monreal JJ.** Marcadores tumorales de células germinales. En: *Marcadores Tumorales*. Ed. Roche diagnóstica I p 81 (1991).
200. **Scardino PT, Cox HD, Waldmann TA, Mc Intire KR, Mitterneyer B, Javadpour N.** "The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. *J. Urol.* 118: 994-999 (1977).
201. **Diziol P.** Alfa 1 Fetoproteína (AFP). En: *Marcadores tumorales I. Importancia para el diagnóstico y seguimiento de tumores malignos*. Ed. Boehringer Mannheim p 29, 31 (1990).
202. **Javadpor N, Mc Intire KR, Waldman TA.** Human Chorionic Gonadotropin (HCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma *Cancer* 42: 2768-2772 (1978).
203. **Einhorn HL, Lowitz BB, Casciato DA.** Cáncer de testículo. En: *Manual de Oncología Clínica*. Ed. Salvat. Barcelona. p 232 (1990).
204. **Newlands ES, Dent J, Kardana A, Searle F, Bagshawe KD.** Serum fetoprotein and HCG in patients with testicular tumour. *Lancet* ii, 744-5 (1976).
205. **Ford TF, Butcher DN, Samuel CT, Masters JRW, Parkinson MC, Oliver RDT.** Serum and tissue tumour markers in seminomas. *Brit. Urol.* 57:750-4 (1985).
206. **Raghavan D, Sullivan AL, Peckham MJ, Neville AH.** Elevated serum alpha-fetoprotein and seminoma. *Cancer* 50: 982-989, (1982).
207. **Raghavan D, Heyderman E, Monaghan P.** Hypothesis: When is a seminoma not a seminoma? *J. Clin. Path.* 34:123-8 (1981).

208. **Nogaard-Pedersen B, Raghavan D.** Germ cell tumors: a collaboration review. *Oncodev. Biol. Med.* 1: 327-358,
209. **Kaklamani E, Zhong-Tang Z, Trichopoulos D, Koumantaki I, Kyriakidou A.** Hepatitis B surface antigen and alpha-fetoprotein levels in the serum of healthy women. *Oncology* 41:176-179 (1984).
210. **Koda M, Hori T, Maeda N, Kato S, Murawati Y, Horie Y, Kawasaki H, Hirayama Ch, Taketa K.** Lectin-Reactive patterns of markedly elevated serum alfa-fetoprotein in patients with chronic Active Hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 86(7):861-865 (1991).
211. **Dusheiko GM, Conradie JC, Bowyer SM, Simjee A, Epstein B, Levien LJ, Beale P, Kew MC.** Small and asymptomatic hepatocellular carcinoma detected by alpha-fetoprotein screening in black hepatitis B carriers. *South. Afric.Med. J.* 69:129-132 (1986).
212. **Heyward WL, Lanier AP, Bender TR, Mc Mahon BJ, Kilkenny S, Paprocki TR, Kline KT, Silimperi DR, Maynard JE.** Early detection of primary hepatocellular carcinoma by screening for alpha-fetoprotein in high risk families. *Lancet* 2: 1161-1162 (1983).
213. **Mc Mahon BJ, Heyward WL, Ritter D, Wainwright RB, Rhoades ER, Tower E, Lanier AP, Helminiak C.** A comprehensive programme to reduce the incidence of hepatitis B virus infection and its sequelae in Alaskan natives. *Lancet* 2: 1134-1136 (1987).
214. **Liaw YF, Tai DI, Chen TJ, Chu CM, Huang MJ.** Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: relation to bridging hepatic necrosis and hepatocellular carcinoma. *Liver* 6:133-137 (1986a).

BIBLIOGRAFÍA

215. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Chen TJ, Pao CC. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. *Gastroenterol.* 90:263-267 (1986b).
216. Newihi HM, Mihas AA. Una nueva revisión de la hepatitis Alcohólica *Tiempos Med.* 515:7-14 (1995).
217. Colombo M, De Francis P, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, Donato F, Piva A, Di Carlo V, Dioguardi N. Hepatocellular carcinoma in italian patients with cirrhosis. *New Eng. J. Med.* 325 (10): 675-680 (1991).
218. La Cascia C, Migneco G, Tripi S, Mascarella A, Navetta A, La Ferla A, Attianese R. Correlation between values of alpha-1-fetoprotein and clinical manifestations of cirrhosis in the evaluation of a carcinomatous course of the disease. Preliminary data on case material on elderly patients. *Minerva Med.* 78(13):889-92. (1987).